



Translation of the abstract of DE 100 27 695 A1

Vaccine against conformation-dependent antigens as well as against antigens not or not exclusively being proteins or peptides

The invention relates to a method which makes it possible that the highly-effective technology of vaccination by means of deoxyribonucleic acid (DNA) can be used not only on sequence epitopes of proteins or peptides but also on conformation epitopes. Furthermore, this method allows the use of the DNA vaccination also with antigens which are not or only partly proteins or peptides.

As essential component, the preferred vaccine according to the invention contains a deoxyribonucleic acid (DNA) encoding a peptide sequence which, as such, represents the immunological imitation (mimicry) of a conformation-dependent antigen including protein conformation epitopes or an antigen which is not or only partly a protein or peptide. The mimicry peptide, which also is or can be part of the vaccine according to the invention, either is an anti-idiotypic antibody, an antibody fragment or a peptide derived therefrom or a specifically binding peptide obtained from a peptide gene bank by means of selection.

Areas of application of the invention are the medicinal and veterinary medicinal immunology, including the adjuvant therapy of tumour diseases.





® BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Offenlegungsschrift ® DE 100 27 695 A 1



(5) Int. Cl.⁷: C 07 K 16/00 C 07 K 14/435

A 61 K 39/39 A 61 K 39/395 C 12 N 15/13 C 12 Q 1/68



DEUTSCHES PATENT- UND **MARKENAMT**

(7) Aktenzeichen: 100 27 695.4 ② Anmeldetag: 29. 5.2000 Offenlegungstag: 19. 4.2001

(65) Innere Priorität:

199 24 405.7 199 43 016.0 27.05.1999 09.09.1999

(7) Anmelder:

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin. 13125 Berlin, DE

(1) Vertreter:

Baumbach, F., Dr. rer. nat. Pat.-ing., Pat.-Ass., 13125 Berlin

(72) Erfinder:

Goletz, Steffen, Dr., 13129 Berlin, DE; Karsten, Uwe, Dr., 10407 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- Wakzine gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind
- Die Erfindung betrifft ein Verfahren, das es erlaubt, die hocheffektive Technologie der Vakzinierung mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA) nicht nur auf Sequenzepitope von Proteinen oder Peptiden, sondern auch auf Konformationsepitope anzuwenden. Dieses Verfahren ermöglicht derüber hinaus die Nutzung der DNA-Vakzinierung auch bei solchen Antigenen, die keine oder nur teilweise Proteine oder Peptide sind.

Die bevorzugte erfindungsgemäße Valzine enthält als wesentlichen Bestandteil eine Desoxyribonukleinsäure (DNA), die eine Peptidsequenz kodiert, welche ihrerseits die immunologische Imitation (Mimikry) eines konformationsabhängigen Antigens einschließlich Protein-Konformationsepitope oder eines Antigens, das kein oder nur teilweise Protein oder Peptid ist, darstellt. Das Mimikry-Peptid, das ebenfalls Teil der erfindungsgemäßen Vakzine ist oder sein kann, ist entweder ein antiidiotypischer Antikörper, ein Antikörperfragment, ein daraus abgeleitetes Peptid oder ein durch Selektion aus einer Peptid-Genbank erhaltenes spezifisch bindendes Peptid.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die medizinische und die veterinärmedizinische Immunologie, darunter die adjuvante Therapie von Tumorerkrankungen.





Beschreibung

Die Erfindung betrifft Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind. Desweiteren betrifft die Erfindung Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung sowie humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop.

Zielstrukturen von Vakzinen gegen Erreger infektiöser Erkrankungen und nicht infektiöser Erkrankungen, einschließlich Tumoren, können Proteine bzw. Peptide, Kohlenhydrate oder Lipide, sowie Kombinationen aus diesen sein. Bei Proteinen bzw. Peptiden kann die immunogene Determinante (Epitop) entweder durch die Sequenz der Aminosäuren eines Abschnitts des Moleküls (Sequenzepitop) oder durch eine bestimmte räumliche Anordnung von Bindungskräften, die nicht der linearen Anordnung der Aminosäuren entspricht, bestimmt sein (Konformationsepitop). Konformationsepitope sind häufiger als Sequenzepitope; Mischformen kommen ebenfalls vor.

Konformationsepitope und Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind nur schwer in eine wirksame und praktikable Vakzine umzusetzen. Konformationsepitope bilden sich in der Regel nur im nativen Protein und nicht in kürzeren Peptiden aus. Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, wie beispielsweise Glykostrukturen oder Lipide, sind wenig immunogen. Ihre Synthese ist oft aufwendig. Ein besonders schwerwiegender Umstand ist, daß diese Antigene dem Immunsystem in vielen Fällen nicht richtig präsentiert werden. Eine effektive Antigenpräsentation ist aber unter anderem eine Voraussetzung für die Entstehung zytotoxischer T-Lymphozyten, d. h. für eine wirksame zelluläre Abwehr. Schließlich ist die sehr wirksame Form der DNA-Vakzinierung auf diese Antigene nicht anwendbar.

Bei der DNA-Vakzinierung (genomischen Vakzinierung) wird anstelle eines Protein- oder Peptidantigens die kodierende DNA-Sequenz als solche oder in einen Vektor verpackt intramuskulär oder intradermal als Vakzine injiziert. Auf diese Weise kann eine effektive humorale Antwort und zelluläre Antwort erreicht werden (Wolff. J. A. et al., Science 247: 1465, 1990; Ulmer, J. B. et al., Vaccine 12: 1541, 1994; Raz. E. et al., Cancer Res. 52: 1954, 1992). Ein besonders erfolgreiches Verfahren ist das sog. "Prime-Boost-Protocol" (Keystone Symposia: DNA-Vaccines, 12.–17.4.99, Snowbird, Utah, USA, Konferenzband), bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen gefolgt wird. Für die Boosterung kann auch ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Das "Prime-Boost"-Verfahren führt bekannterweise zu einer starken zellulären Immunantwort mit der Aktivierung spezifischer zytotoxischer T Zellen, die im Falle von Tumorvakzinen besonders erwünscht ist. Deutlich verstärkt werden kann die Immunantwort durch zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvantien (z. B. Aluminiumphosphaten).

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, die oben genannten Nachteile zu umgehen und eine Vakzine, insbesondere eine DNA-Vakzine, auch für die Fälle zu entwickeln, die einer entsprechenden Vakzinierung bisher nicht zugänglich sind.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert. Sie betrifft zum einen ein Verfahren, mit dem der Anwendungsbereich der Vakzinierung, insbesondere der DNA-Vakzinierung auf konformationsabhängige Antigene und Mischformen, diese fallen im Sinne der Erfindung ebenfalls unter den Begriff der Konformationsepitope, sowie Antigene, deren relevante Epitope keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, z. B. Kohlenhydrate, kombinierte Kohlenhydrai-Peptidepitope, Lipide, Glykolipide, erweiten wird und somit die oben aufgeführten Nachteile umgangen werden können. Dies geschieht erfindungsgemäß auf dem Umweg über ein das ursprüngliche Epitop (die Antigen-Determinante) immunologisch abbildendes, aber in seiner Aminosäuresequenz verschiedenes Peptid (Mimikry-Peptid). Dabei wird das Mimikry-Peptid vorzugsweise mit Hilfe der an sich bekannten Methoden des Phagen-Displays oder Ribosomen-Displays (Scott, J. K. und Smith, G. P. Science, 249: 386, 1990: Winter, G. et al. Annu Rev Immunol, 12: 433, 1994: Hanes, J. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 14130, 1998) gewonnen, und zwar entweder als kürzeres Peptid aus Peptid-Genbanken oder in Form eines antiidiotypischen Antikörperfragments aus entsprechenden Genbanken. Als driue, allerdings aufwendigere Methode kommt die Gewinnung antiidiotypischer Antikörper mittels der Hybridomtechnik in Frage. Das gemeinsame Ziel der drei genannten methodischen Varianten ist. das ursprüngliche Konformationsepitop oder das Epitop, das kein oder nicht ausschließlich ein Protein oder Pepud ist. in ein immunologisch entsprechendes Sequenzepitop "umzuschreiben", das eine bessere immunologische Präsentation ermöglicht und für eine DNA-Vakzinierung geeignet ist. Erfindungsgemäß können die Vakzinen, insbesondere die DNA-Vakzinen nicht nur in Form des beschriebenen Beispiels (Prime-Boost-Protokoll), sondern, auch in vergleichbaren Varianten und in Form der DNA-Vakzine allein oder der Mimikry-Strukturen allein in entsprechend geeigneten Formulierungen eingesetzt werden.

Außerdem betrifft die Erfindung Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene gemäß Anspruch 1. In dem erfindungsgemäßen Verfahren werden dabei die relevanten Konformationsepitope mit Hilfe der Phagen-Display- oder Ribosomen-Display-Methode in ein immunologisch entsprechendes und das Konformationsepitop imitierendes Sequenzepitop "umgeschrieben". Als primäre Reagenzien dienen dabei Moleküle, die das Zielantigen in seiner gewünschten Konformation spezifisch hinden, z. B. Antikörper, Antikörperfragmente oder Rezeptoren. Aus den verschiedenen Genhibliotheken werden so Antikörperfragmente (antiidiotypische Antikörperfragmente, Ab2) oder lineare oder zirkuläre Peptide gewonnen, die die primären Reagenzien spezifisch binden und das Antigen immunologisch imitieren. Alternativ werden antiidiotypische Antikörper mit Hilfe der Hybridomtechnik gewonnen und gegebenenfalls Fragmente daraus isoliert. Diese Mimikry-Peptide werden in eine DNA umgeschrieben und als DNA-Vakzine eingesetzt. Ein Verfahren ist dabei das sog. "Prime-Boost-Protocol", bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), in Form einer Plasmid-DNA, linearen DNA oder eines Plasmid-Replikon-Vektors, von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen, alleine, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfäche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer





Viren oder attenuierter biologischer Träger oder in Form mit dem Peptid beladener dendnüscher Zellen, gefolgt wird. In diesem Fall werden sowohl die DNA als auch das exprimierte Mimikry-Peptid benötigt, was bei Anwendung der Phagen-Display- bzw. Ribosomen-Display-Technik problemlos möglich ist. Alternativ kann für die Boosterung ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Die Immunantwort kann deutlich durch die zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvantien (z. B. Aluminiumphosphaten) verstärkt werden.

Die Erfindung betrifft neben Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene auch Vakzinen gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gemäß Anspruch 3. Ein Zielantigentyp der Gruppe Antigene die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind Glykostrukturen, weitere, immunogene Strukturen sind kombinierte Kohlenhydrat-Proteinepitope, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen.

Aus DE 196 27 352 A1 ist ein Versahren bekannt, mit dem ein monoklonaler antiidiotypischer Antikörper mit Hilfe der Hybridomtechnik gewonnen wird, der reine Kohlenhydratstrukturen immunologisch imitiert. Erfindungsgemäß wird ausgehend von diesem antiidiotypischen Antikörper wird eine Vakzine, bevorzugt eine DNA-Vakzine dieses Antikörpers oder eines geeigneten Fragmentes davon für die Vakzinierung verwendet. So erweiten die vorliegende Erfindung dieses Versahren aus DE 196 27 352 A1 in mehreren Punkten. Es können antiidiotypische Antikörperfragmente direkt aus Antikörper-Genbibliotheken mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik gewonnen werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens können direkt auch humane Antikörperfragmente gewonnen werden. Darüber hinaus können auch kombinierte Kohlenhydrat-Peptidepitope angewendet werden. Hinzu konumt weiter ein Verfahren, mit dem kurze lineare oder zirkuläre Peptide, die das Antigen immunologisch imitieren (sogenannte Mimikry-Peptide), aus Peptid-Genbibliotheken, ebenfalls mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik, gewonnen werden können. Dabei dienen nicht nur spezifische idiotypische Anukörper (Ab1), sondern auch andere Substanzen, die die Glykostruktur spezifisch erkennen, wie z. B. Lektine oder Rezeptoren, als primäre Reagenzien zur Selektion dieser imitierenden Strukturen. Das Verfahren schließt weiterhin die Verwendung dieser gewonnenen Strukturen bevorzugt als DNA-Vakzine ein, allein oder in Kombination mit den das Antigen immunologisch imitierenden Antikörpern. Antikörpernragmenten oder Peptiden in einer geeigneten Formulierung (siehe oben und Ansprüche), beispielsweise in der Formulierung des Prime-Boost-Protokolls. Außerdem können gemäß der Erfindung die imitierenden Proteinstrukturen auch alleine zur Vakzinierung verwendet werden.

Die Erfindung beurifft auch Vakzine, im vollen Umfang wie für konformationsabhängige Antigene beschrieben, gegen die Antigene Glykopeptide, Glykolipide, Lipide, synthetische Strukturen oder weitere Antigene, die keine oder lediglich teilweise Proteine oder Peptide sind, wobei die relevanten Epitope verbesserte immunogene Strukturen aufweisen, Verfahren ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Der Ansatz einer Immuntherapie bei Tumorerkrankungen geht davon aus, daß es möglich ist, die natürliche Immunantwort zu verstärken oder zu aktivieren. Die Rationale einer Vakzinierung besteht in der Bekämpfung der Residualerkrankung (Metastasenprophylaxe) nach einer konventionellen Therapie (z. B. chirurgischer Entfernung der Hauptmenge der Tumorzellen). Mimikry-Peptide imitieren definitionsgemäß immunologisch das ursprüngliche Antigen bzw. Epitop. Sie tun dies weitestgehend, aber nicht hundertprozentig.

Dies ist für den Anwendungsfall im Rahmen einer Vakzine (im besonderen bei einer Tumorvakzine) eher positiv in dem Sinne zu sehen, daß spezifisch inhibierende Prozesse, z. B. Toleranzphänomene, umgangen werden.

Voraussetzung für die Entwicklung definierter Tumorvakzinen ist nicht nur das Vorhandensein tumorspezifischer Antigene, sondern auch ihre Kenninis. Auf diesem Gebiet sind in den letzten drei Jahrzehnten große Fortschritte erzielt worden, nicht zuletzt durch die Entwicklung monoklonaler Antikörper.

Ein weitverbreitetes Karzinomantigen ist das epitheliale Muzin. MUC1. dessen immundominantes Epitop in vielfacher Wiederholung auf dem extrazellulären Teil des Moleküls vorkommt. Dieses Epitop bildet im nativen Zustand einen Typ-I-β-Turn aus, an synthetischen Peptiden allerdings nur unter bestimmten Bedingungen. z. B., wenn das Threonin der immundominanten Region mit GalNAcα1-0-Thr oder Galβ1-3GalNAcα1-0-Thr glykosylien ist (Karsten, U., et al., Cancer Res. 58: 2541-2549, 1998). Dieses Epitop wird vom Immunsystem in der Regel als typisches Konformationsepitop wahrgenommen, vgl. Beispiel 1. Erfindungsgemäß wird dieses Konformationsepitop mittels der Phagen-Display-Technik durch immunologisch identische (oder nahezu identische) Sequenzepitope imittert, die in Form einer DNA in einem DNA-Vakzinierungsvektor Bestandteil einer Tumorvakzine sind (Beispiel 1).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Fragmente kodieren, und Proteinsequenzen oder DNA- o. Proteinteilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden können und die die entsprechenden Eigenschaften aufweisen.

Bevorzugt handelt es sich um die folgenden humanen antiidiotypischen Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 1 bis 31.

Fragmente, die die gewünschte DNA der scFv und der Peptide enthalten, wurden mit Hilfe der PCR vermehrt und anschließend sequenziert.

(Die Bezifferung, z. B. Q33, entspricht einem bestimmten isolienen Klon: die Sequenzen der verschiedenen scFv sind gegeneinander ausgerichtet (Alignment); die komplette Sequenz eines Klones ist für jeden Klon durchgehend über die verschiedenen Blöcke zu lesen)

Nr.1: Q33 EVOLLESGEGLVQPGGELRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIQRHGTWTGY

Nr.2: 01.3 EVQLLESGEGLVOPGGELRLSCAASGFTFSEYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINYNGDATSY

65





	Nr.3: Q12	EVOLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINAAGAQTGY
	Nr.4: Q4	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRIGQKGNKTTY
5	Nr.5: R2	evollesgeglvopggslrlscaasgftfssyamswvroapgkglewvsritosgtytoy
	Nr.6: Q15	evollesgeglvqpggslrlschasgftfssyamswvrqapgkglewvssinafgqstry
	Nr.7: R10	EVQLLESGEGLVCPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINASGTLTRY
10	Nr.8: Q5	evollesgeglvopggslrlscaasgftfssyamswvroapgkglewvssisdtgsatty
	Nr.9: N6	evollesgeglvopggelrlschasgftfesyamswvroapgkglewvsnisdagcatyy
	Nr.10: Q32	EVQLLESGEGLVCPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIHSAGQETIY
15	Nr.11: R6	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTNGSTTSY
	NT.12: Q9.	EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTNGSTTSY
	Nr.13: Q24	evollesgeglvopggslrlscaasgftfssyamswvrqapgkglewvssittsggdtay
20	Nr.14: Q3.	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYINASGASTSY
	Nr.15: Q25	EVQLLESGEG1VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITSSGOOTFY
	Nr.16: N2	evollesgeglvopggslrlschasgftfssyamswvroapgkglewvssiysogfvtwy
25	Nr.17: Q3.3	EVOLLESGEGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISTSGSYTTY
	Nr.18: Q21	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINGLGTPTAY
	Nr.19: N4	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIQTSGRDTTY
30	Nr.20: R3	EVQLLESGEG1VQPGG51RLSCAASGFTF5SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITQYGGDTGY
	Nr.21: Q2	EVQLLESGEGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVST1SNLGOPTHY
	Nr.22: Q30	EVQLLESGEGLVQPGGSLPLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVST1SNLGQLTHY
35	Nr.23: Q16	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIDPMGQSTNY
	Nr.24: R5	<pre>FVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNTGQWTTY</pre>
	Nr.25: Q26	EVQLLESGEGLVQPG35LRL5CAA5GFTF55YAM5WVRQAPGKGLEWV571C5VGTYTVY
40	Nr.26: Q34	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIFATGQRTFY
	Nr.27: Q6.1	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSS1SRTGKVTDY
	Nr.28: Q1.2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIEAGGGETTY
45	Nr.29: R4	EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSG1RPQGHPTQY
	Nr.30: N1	EVOLLESGEGLVOPGGELRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRPPGOTTQY
50	Nr.31: R7	EVOLLESGEGLVQPGG5LRLSCAASGFTF55YAMSWVRQAPGKGLEWV5Q1QENGVTTTY
30		
55	Q33	ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKRNGEFDYWGQGTLVTVSSGGGG
	Q1.3	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyycakssstfdywgogtlvtvssgggg
	Q12	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyycaktetnfdywgoetlvtvssggg
60	Q4	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKKSHDFDYWGQGTLVTVSSGGGG
	R2	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyycakglsrfdywgogtlvtvssgggg
	Q15	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyy cakydhsfdywgogtlvivssgggg
65	R10	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKSAKSFDYWGQGTLVTVSSGGGG





Q 5	adsvkgrftisrdnskntlyl o mnslrædtavyycaknyydfdyrgogtlvtvssgggg	
N6	ADSVKGRFT1 SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKNSCGFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
Q3.2	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyycaktllgfdywgogtlvtvssgggg	5
R6	adsvkgrftisrdnskntlyl om nslraedtavyycafdysdfdyrgogtlvtvssgggg	
Q9.3	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyycakdysdfdyrgogtlvtvssgggg	
Q24	adsvkgrftisednekntlylomnslrædtavyycaknyadfdyrgogtlvtvesgggg	10
Q3.1	adsvkgrftisrdnskntlyl o mnslrædtavyycarntsdfdyrgogtlvtvssgggg	
Ç25	ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRARPFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
N2	ADSVKGRFT1SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARHSWPFDYWGQGTLVTVSSGGGG	15
Ç3.3	ADSVKGRFT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTTFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
Ç21	ADSVKGRFTI SRDNEKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLFGFDYRGQGTLVTVSSGGGG	
N4	adsvkgrftisednskntlylomnslrædtavyy cakrsorfdywgogtlvtvssgggg	20
K3	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNWPYFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
Q2	adevkgrftiefdnekntlylomnelrædtavyycaklfysfdywgogtlvtvesgggg	
Ç3 0	adsvkgrftisrdnskntlylomnslræedtavyycaklfysfdywgogtlvtvssgggg	25
©1 €	adsvkgrftisrdnskntlylomnslrædtavyy cakdgrefdywgogtlvtvssgggg	
R5	adsvkgrftisfdnskntlylomnslraedtavyy cakagonfdywgogtlvtvssgggg	
Ç26	ADSVKGRFTISFDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKRENPFDYWGQGTLVTVSSGGGG	30
Q34	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYY CAKTASPFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
Q6.1	ADSVKGRFT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKMTSFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
Q1.2	ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKATTTFDYWGQGTLVTVSSGGGG	35
R4	ADSVKGGFT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAFRPPFFDYWGQGTLVTVSSGGGG	
N1	ADSVKGRFT1SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKTASVFDYWGOGTLVTVSSGGGG	-10
R7	ADSVKGRFT1SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA1YYCAFERLQFDYWGQGTLVTVSSGGGG	40
		45
Q33	sggggsgggstdiomtospsslsasvgdrvtitcrasosissylnwyookfgkapklli	
Q2 . 3	SGGGGSGGGGSTDIOMTQSPSSLSASVGDGVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q12	SGGGGSGGGSTDIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASOSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	50
Q4	SGGGGSGGGGTDIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
R2	SGGGGSGGGGTD10MT0SPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q15	SGGGGSGGGSTDIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	55
R10	SGGGGSGGGSTDIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAFKLLI	
ĈĒ	SGGGGSGGGSTDIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
N€	SGGGGSGGGSTDIOMTQSPSSLSAEVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	ผา
Q32	SGGGGSGGGSTDIOMTQSPSSLSAEVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
R€	SGGGGSGGGSTDIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASOSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q9.3	SGGGGSGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI	65



024

Q3.1 5 Q25

N2

10 021

N4

R3

02 Q3 0

016

R5

026 Q34

Q6.1

01.2 R4

NΣ

R7

Q33

01.3 012

Q4

R2 015

E30

05

N6 Q32

R€

09.3

Q24

Q3.1

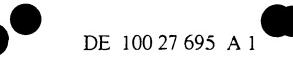
Q25

N2 Q3.3

35

20

Q3.3



SGGGGSGGGGTTIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLII SGGGGGGGGTT1QMTQSPSSLSASVGDRVT1TCRASQS1SSYLNWYQQKPGKAPKLL1 SGGGGGGGGTIIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGGGGGTTIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGSGGGGTTIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGSGGGGTTIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGGGGGTDIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAFKLLI SGGGGSGGGGTDIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI SGGGGSGGGGTTIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCFASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAFKLLI SGGGGSGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAFKLLI SGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAFKLLI SGGGGSGGGGTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAFKLLI SGGGGSGGGGTDIOMTOSPESLSASVGDRVTITCRASOSISSYLNWYOOKPGKAPKLLI SGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI SGGGGSGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGEAPKLLI SGGGGGGGGTDIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYOCKPGKAPKILI SGGGGSGGGETDIOMTQSPPSLSASVGDRVTITCPASQSISSYLNWYOOKPGKAPKILI YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNSTIPRTFGQGTKVEIKR YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTSNSPATFGQGTKVEIKR YSASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOCTNTDPATFGOGTKVEIKR YRASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWDFPRMFGQGTKVEIKR YHASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWEFPRTFGQGTKVEIKR YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWLFPRTFGQGTKVEIKR YNASMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQFEDFATYYCOCTLLWPLTFGOGTKVEIKR YDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQPEDFATYYCOOGTASPSTFGOGTKVE1KR YNASSLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQQYTGNPATFGQGTKVEIKR YAASWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSGHPSTFGQGTKVEIKR YSASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOCTSANPYTFGOGTKVEIKR YSASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1ESLQPEDFATYYCQQNGATPNTFGQGTKVE1KR YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSATPGTFGQGTKVEIKR YSASTLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOFEDFATYYCQQSGSAPATFGQGTKVEIKR YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOOSYSTPNTFGOGTKVEIKR YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR

YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQFEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR





	DL 100 27 073 A 1							
021	YAASSLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOFELFATYYCOOSYSTPNTFGOGTKVEIKR							
N4	YAASHLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQQGQTPVTFGQGTKVE1KR							
R3	YYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOFEDFATYYCQONSFTPYTFGQGTKVEIKR	5						
Q2	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQDTRPFTTFGQGTKVE1KR							
Q30	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQFEDFATYYCOODTRPPITFGQGTKVEIKR							
Q16	YDASKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQDTRNPGTFGQGTKVE1KR	10						
RE	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQDTRGPGTFGQGTKVE1KR							
Q2€	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQFEDFATYYCQQDTRGPGTFGQGTKVEIKR							
Q34	YSASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT15SLQFEDFATYYCOODTROPGTFGQGTKVE1KR	15						
Q€.1	YDASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQPEDFATYYCQODTRQPGTFGQGTKVE1KR							
Q1.2	YDASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQDTRPFVTFGQGTKVE1KR							
R4	YDASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT1SSLQFEDFATYYCQQRRTYPFTFGQGTKVE1KR	20						
NI	YGASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQFEDFATYYCQQHLNYPLTFGQGTKVEIKR							
R7	YDASNLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFGNYPRTFGQGTKVEIKR							
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin auch Aminosäurensequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Aminosäuresequenzen kodieren. DNA und Peptid-sowie Peptidteilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die die gleichen Eigenschaften aufweisen. Insbesondere handelt es sich um die Aminosäurensequenzen von Mimikry-Peptiden mit den folgenden Sequenzen Nr. 32 bis 47.								
(Die Bezifferung sind gegeneinander	2. 2. B. S1, entspricht einem bestimmten isolierten Klon: die Sequenzen der verschiedenen Peptide ausgerichtet)							

Nr.32:	\$1	CEYYDVPMARC	
NT.33:	512	CDYPERLIDLC	35
Nr.34:	Rol	CGLACERPCGWVC	
Nr.35:	Ro5	CLGGCERPCMYSC	
Nr.36:	Rol3	CRGRCGEWCSRPC	40
Nr.37:	R06	CRGRCDQRCSRPC	
:3E:	R012	CPARCGVPCAMGC	
Nr.39:	Vll	CIPHRHDGC	45
Nr.40:	V4	COPHRYDKSLPC	
Nr.41:	Vlo	CTTRLLNEDGSC	
NT . 42:	7ט	THGLTMD	50
Nr.43:	U10	LHGPLGM	
Nr.44:	UE	LHGPLWE	
Nr.45:	U7a	LHGPLWDGAAGAETVES	55
Nr.46:	Ul Oa	LHGPLGMGPLGPKLLKV	
Nr.47:	J6a	LHGPLWEGPLGPKLLKV	

Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Pepiide sind (z. B. Kohlenhydrat-Antigene) werden, ähnlich wie Konformationsepitope von Proteinen, vom Immunsystem als dreidimensionale Muster von Ladungen und anderen molekularen Wechselwirkungen wahrgenommen und unterliegen wie diese Einschränkungen bei der Generierung einer zellulären Immunantwort. Auch in diesen Fällen kann die erfindungsgemäße Selektion von Mimikry-Peptiden mittels der Phagen-Display-Technik zu einem "Umschreiben" des Antigens in eine Peptid-Sequenz führen, die wiederum 65 die Anwendung der DNA-Vakzinierungstechnik ermöglicht, vgl. Beispiel 2.

Gegenstand der Erfindung sind auch Protein-Sequenzen antidiotypischer Antikörperfragmente gegen TF sowie Aminosäurensequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese





Aminosäuresequenzen kodieren und DNA sowie Protein- bzw. Peptid- sowie -teilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere handelt es sich um die folgenden Protein-Sequenzen antiidiotypischer Antikörperfragmente gegen TF mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71.

Nr. 48 - >H16

EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSMIDGSGSQTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDLDFDYWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG

- DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPNTFGQGTKVEIKR
- Nr. 45 >P3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISYSGATTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDASFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ

25 Nr. 50 - >P8

DYGGPTTFGQGTKVEIKR

30

35

40

45

50

55

60





30

35

60

65

EVOLLESGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISATGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAVETAVYYCAKSSDGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGGGGTDIOMTOSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ASSAPATFGOGTKVEIKR

Nr. 51 - >H6

EVOLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVROAPGKGLEWVSTISAOGLTTTYADSVKGRFTISRDN

EKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKGRSSFDYWGOSTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGTDIOMTQSPSSLSASVG

DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOO

RKLLPWTFGQGTKVEIKR

Nr. 52 - >H1

EVQLLESGGLVQPGGELRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSITELGRSTQYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPWPHFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOQ
AARRPTTFGQGTKVEIKR

NI. 53 - >H13

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSKISELGRNTSYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDITAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG

DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOQ

SMRMPFTFGQGTKVEIKR

Nr. 54 - >K3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTSSFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVG

DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLCFEDFATYYCQQ

RRHTPTTFGQGTKVEIKR

NI. 55 - >K3

EVQLLESGGGUVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN

SKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKSTSSFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG

DRVIITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGGGTDFTLTISSLQFEDFATYYCOQ

RRHTPTTFGQGTKVEIKR

EVOLLESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIQFSGQGTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLSTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGGTDIQITQSPSSLSASVG

Nr. 56 - >K4





DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYRASHLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GYRQFTTFGQ

5 GTKVEIKR

Nr. 57 - >K2

- EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIRPLGSATQYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAKSNMAFDYWGOGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
- 15 TTRPPTTFGOGTKVEIKR

Nr. 58 - >J6

- FVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISEQGARTMYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTPAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
- 25 MNNKPNTFGOGTKVEIKR

Nr. 59 - >E3

- 50 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQITGLGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGETAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRQQRPSTFGQ
- 35 GTKVEIKR

Nr. 60 - >Kl

- 40 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNITQMGMTTAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGEQTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
- RRTHPOTFGOGTKVEIKR

Nr. 61 - >E5

- EVOLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISQTGTRTKYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSASFDYWGQGTL\TVSSGGGGSGGGGGGGGGGGTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
- VTTHPNTFGQGTKVEIKR

Nr. 62 - >K2+

EVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQVKSWTRWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGGALSSELTQDPAVSVALGQT VRITCRGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD





SSGNHYVFGGGTKLTVLG

Nr. 63 - >K4+	:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYSMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN	
SKNTLYLOMDSLRAEDTAVYYCARGRRKODKSTRWGQGTLVTVSSGEGGSGGGSGGSALSSELTODFAVSVAL	
GQTVRITCQGSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIFDRFSGSSSGNTASLTITGAÇAEDEADYYCNS	31
RDSSGSSSVFGGGTKLTVLG	
Nr. 64 - >K4-	1:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESYSMNWVRQAPGKGLEWVSA1SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN	
SKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCARGRRKQDKSTRWGQGTLVTVSGSGGGGGGGGALSSELTQDFAVSVALGQTV	
ritcqcdslrsyyaswyqqkpcqapvlviygknnrpsgipdrfsgsssgntasltitgaqaedeadyycnsrds	20
SGSSSVFGGCTKLTVLG	
Nr. 65 - >K9+	25
evolvesggglvopggslrlscaasgftfssyem/wvroapgkglewvsylsssgstlyyadsvkgrftlsrdn	
AKNSLYLOMNSLRAEDTAVYYCARDPFHPWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGALSSELIQDPAVSVALGQTVR	
ITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS	3(
GTVFGGGTKLTVLG	
Nr. 66 - >Kl+	35
OVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGS1SSSNWWSWVRQPPGKGLEW1GE1YHSGSPNYSPSLKSRATISVDK	
SKNOFSLKLSSVTAADTAVYYCARQDMTQQTSWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGALQSVLTQPPSASGTPGQ	4.5
rvtiscsgessnigsnyvywyqqlpgtapklliyrnnqrpsgvpdrfsgeksgtsaslaisglrsedeadyyca	40
AWDDSLRNLVFGEGTKLTVLG	
Nr. 67 - >K3+	45
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGS1SSSNWWSWVRQPPGKGLEW1GE1YHSGSPNYSPSLKSRATISVDK	
SKNOFELKLESVTAADTAVYYCARQDMTQQTSWGQGTLVTVSSGEGGSGEGGSGSALCSVLTQPPSASGTPGQ	50
RVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA	50
AWDDSLRNLVFGEGTKLTVL	
Nr. 68 - >ZA4	55
QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGS155SNWWSWVRQP	
pgkglewigeiyhsgstnynpslksrvtisvdksknofslklssvtaadtavyycardek	60
GGWGQCTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGALQSVLTQFPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSN	
TVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW	
DDSLRSLVFGGGTKLTVLG	





Nr. 69 - >ZA36

- QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYH
 SGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARPSSIWGQGTLVTVSSG
 GGGSGGGGGGGSALQSVLTQPPSASGTPSQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPK
 LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLRSLVFGGGTK
 LTVLG
- Nr. 70 >ZA14

 OVOLOESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS

 GSTNYNPSLKSRVIISVXKSKNQFSLKLSSVTAXDTAVYYCARPSHHAGTHTWGQGTLVT

 VSSGGGGSGGGGGGGGGALQSVLTQPPSASGTPGORVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPG

 TAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLRALVFG

Nr. 71 - >29

GGTKLTVLG

QVQLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGSSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS

- 30 TNYNPSLKSRVTISVDTSKNOFSLKLSSVTAADTAVYYCARKGLNFGPWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGGGGSALQEVLTOPPSASGTPSQRVTISCSGSSSNVGSNTVNWYQQLPGTAPK LLIYSNNORPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLRSYVFGGGTK
- 35 LTVLG

25

Desweiteren handelt es sich um die Aminosäurensequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 72 bis 96.

(Die Bezifferung. z. B. S1. entspricht einem bestimmten isolierten Klon)

_			-
40	Nr.72:	Tl	CLREGHFASFC
	Nr.73:	T14	CGMLTPAWIKC
	Nr.74:	T4	CETFSNLAFLC
45	Nr.75:	T 7	CEGPEIPAFVC
	Nr.76:	T 3	CESMVEPAWVC
	Nr.77:	T15	CINDIMPPWVC
50	Nr.78:	T2	CDGLLLPIWAC
	Nr.79:	711	CAGEFVPVWAC
	Nr.EO:	T16	CDLGLKPAWLC
55	Nr.El:	ХЗ	CGPMCSGSCVPQC
	Nr.82:	X9	CDAGCNFFCPWRC

60



4	

Nr.E3:	Х2	CGPMCSGSCXPQC	
NT . 84:	УБ	VWWWQWS	
Nr.85:	נץ	MWRPFWL	5
Nr. E6:	Y4	PPWVXHL	
Nr. 87:	YS	LIPOWIV	
Nr.EE:	W4	CTFADMSGC	10
Nr.89:	W3	CTFADMSGC	
Nr.50:	W16	CPSVWMLDLGPC	
Nr.91:	W15	CHGGLTFLC	15
Nr.52:	WB	CGPMMLWHW	
Nr.93:	W5	CTRHIHWGNAHW	
Nr.54:	W14	CTFADMSGW	20
Nr.95:	Al	CFRGGPWWSLC	
Nr.56:		CAVRTWVISEC	2.5
Die Erf	ndung wird	durch Austuhrungsbeispiele naher erlautert, soll jedoch auf diese Beispiele nicht beschränkt wer-	23

Austührungsbeispiele

Beispiel 1

30

fΛ

Herstellung der Hybridonizellinie A76-A/C7 und von Anukörpern

Balb/c-Mäuse wurden mit einer Suspension lebender menschlicher Mammakarzinonizellen der Zellinie T-47D (Keydar, I., et al., Eur J Cancer, 15: 659, 1979) nuch Behandlung mit Neuraminidase (V. cholerae) ohne Adjuvans i. p. immunisiert. Als Fusionszellinie diente X63-Ag8.653 (Keamey, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomiechnik selbst wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale Antikörper, Herstellung und Charakterisierung". Berlin 1985: Friemel, H., "Intimunologische Arbeitsmethoden", 4. Aufl., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hydridomzellinien produzierten monoklonalen Antikörper (mAk) basierte auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Giykoproteinen und synthetischen Peptiden und Glykopeptiden, Immunfluoreszenzanalysen mit diversen Zellinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebsschnitten. Für den mAk A76-A/C7 wurde das epitheliale Muzin, MUC1, als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt. Als Isotyp wurde IgG1, k. mit einem kleinen Anteil von IgM der gleichen Spezifität mit Eilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt. Ein Epitop-Mapping im Rahmen des ISOBM TD-4 International Workshop on Monoclonal Antibodies against MUC1 (Tumor Biol. 19, Suppl. 1, 1998) definierte das Epitop als APDTRPAP. Weitere Untersuchungen unter Benutzung synthetischer, glykosylierter und nicht glykosylierter Peptide zeigten, daß das Epitop des mAk A76-A/C7 in starkem Maße durch seine Konformation bestimmt wird:

- Der Antikorper bindet nur geringfügig an eine einzelne Einheit (ein Repeat), obgleich diese die Epitopsequenz enthält.
- Die Bindung an nicht glykosylierte Pepide ist von der Länge des Pepids, genau genommen von der Zahl der aneinandergereihten Repeats, abhängig (Abb. 1a). Aus der Literatur ist bekannt, daß sich die native Konformation des PDTRP-Motivs erst bei einer Pepidlänge von mehr als 3 Repeats ausbildet (Fontenot, J. D., et al., J Biomol Struct Dyn 13, 245, 1995).
- Die Bindung des mAk A76-A/C7 an eine einzelne MUC1-Einheit (1 Repeat) wird stark erhöht, wenn diese im Bereich des Epitops am Thr mit GalNAc- oder Gal\u00e41-3GalNAc-glykosyliert ist (Abb. 1b. siehe auch Karsten, U., et al., Cancer Res. 58: 2541, 1998).

Der Antikörper wurde mittels Ammoniumsulfatfällung gefolgt von einer Affinitätschromatographie an ProteinA-Sepharose gereinigt.

Gewinnung von humanen rekombinanten Antikörperfragmenten, die das konformationsabhängige Epitop des MUCI imitieren, aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikorper-Genbibliothek verwendet, die humane single-chain Antikorper-fragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikorper-Genbibliothek (Griffin 1 Library: hup://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/-phage/) besteht aus mehr als 10⁵ Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikorper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem

den.





Pepuidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths, A. et al., 1994, EMBO J., 13: 3245-3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besieht aus scFv mit dem gleichen Framework (singleframework library), die durch Bindung an Protein L und Protein A auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektionien wurde (I. Tomlinson, 9th anniverary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1998: I. Tomlinson, 10th anniverary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1999; Speaker-Abstract). Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2-3 Runden selektionien (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte monoklonale Antikörpre A76-A/C7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (Immunotube. Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisiert wurde. Alternativ wurde A76-A/C7 mit den Phagen inkubiert: die an die Antikörper gebundenen Phagen wurden durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgG Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gehundenen Phagen (3 h hei RT) wurden nach stringenten Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tweer.20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das in der PDTR mit GalNAc glykosylierte Tandem-Repeat (100 µg/ml; Biosynthan, Berlin-Buch) eluiert und anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen vermehrt und erneut selektioniert.

Gewinnung von Mimikry-Peptiden, die das konformationsabhängige Epitop des MUC1 imitieren, aus Peptid-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiotypischen Antikörpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Genbibliothek erhalten von Dr. H. Gollasch: Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 107 verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen. Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert (CX9C) und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht werden. Die Selektion und Testung erfolgte wie bei der Generierung der antiidiotypischen Antikörper beschrieben. Analog dazu wurden mit weiteren Peptidbibliotheken zusätzliche lineare und zirkuläre Mimikry-Peptide gewonnen. Dabei handelt es sich um Peptid-Bibliotheken, die analog der oben beschriebenen Peptide-Bibliotheke hergestellt wurden. Bei den exprimierten Peptiden handelt es sich um lineare Peptide mit 7 Aminosäuren und um zirkuläre Peptide mit 7 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Cysteinen (CX7C), um zirkuläre Peptide mit 10 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Gysteinen (CX10C), und um zirkuläre Peptide mit insgesamt 9 randomisierten Aminosäuren, mit zwei internen und zwei flankierenden Cysteinen (CX3CX3CX3C).

Spezifitätstests der Mimikry-Peptide und der antiidiotypischen Antikörperfragmente

Die selektionierten Peptide und Antikörperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an den mAk A76-A/C7 sowie in Form einer Negativ-Kontrolle an andere lgG und lgM-mAk getestet. Außerdem wurden sie in ELISA-Tests auf ihre Bindung an eine Reihe von gut charakterisierten MUC1-spezifischen Antikörpern geprüft, die sich in ihrer Feinspezifität unterscheiden. Für die ELISA-Tests wurde die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet. Die antiidiotypischen svFv und die Mimikry-Peptide lassen sich dabei in Gruppen unterteilen, die:

- ausschließlich an A76-A/C7 binden
- an A76-A/C7 und an andere MUC1-spezifische Antikorper binden, die entweder nur an das Konformationsepitop (in der PDTR-Region glykosyliertes MUC1-Tandem-Repeat) binden (Typ A) oder deren Bindung durch die PDTR-Glykosylierung des MUC1 Tandem Repeats (Konformationsinduktion) stark erhöht wird (Typ B)
- an MUC1-spezifische Antikörper, die neben Typ A und B auch MUC1-spezifische Antikörper binden, die in gleichem Maße glykosylierte und unglykosylierte MUC1-Tandem-Repeats binden (Typ D)
- eine starke Bindung an MUC1-spezifische Antikörper haben, die sich bezüglich der Glykosylierung der PDTR-Region des MUC1-Repeats zu A76-A/C7 umgekehrt verhalten und das glykosylierte MUC1-Peptid nicht oder wesentlich geringer als das nichtglykosylierte MUC1-Peptid binden (Typ C). Dabei können diese Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen scFv auch an andere Typen der MUC1-spezifischen Antikörper binden.

Die Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden außerdem in ELISA-Inhibitionstests daraufhin untersucht, ob sie, in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv (allein oder an Phagen gekoppelt) die
Bindung des A76-A/C7 an das glykosylierte MUC1-Peptid (im Epitop PDTR mit Ga1NAc glykosylierte Tandem-Repeat) und nichtglykosylierte Oligomere des 20-mer Tandem-Repeats spezifisch und konzentrationsabhängig bemmen.
Diese Versuche wurden mit Streptavidin-beschichteten Mikrotestplatten (BioTeZ, Berlin-Buch) und biotinylierten
MUC1-Peptiden (Biosynthan, Berlin-Buch: Abb. 1c) sowie mit normalen ELISA-Testplatten, auf denen die MUC1-Peptide durch Antrocknen immobilisien wurden, durchgeführt.

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikörperfragmenten in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLH oder
gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit inkomplettem Freundschem Adjuvans, immunisiert. Dabei wurden
Mischungen von antiidiotypischen scFv-Phagen beziehungsweise Mimikry-Peptid-Phagen aus jeweils den verschiedenen Gruppen (s. o.) verwendet. Drei Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans geboostert.
Die Boosterung wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in
ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben). Die Mischungen der antiidiotypischen scFv sowie der Mimikry-Peptide erzeugen eine starke Reaktion

20

35

45

gegen das konformationsabhängige Epitop des MUC1.

Konstruktion der DNA-Vakzine und Testung an der Maus

Die antiidiotypischen scFv wurden direktional in einen DNA-Vakzinierungsvektor kloniert. Dabei wurden die scFv durch Sfil und Notl aus dem Phagemid Vektor ausgeschnitten und direktional in verschiedene DNA-Vakzinierungsvektoren kloniert die zuvor mit den gleichen Enzymen gespalten wurden. Ein geeigneter Vektor hierbei ist der Vektor pVAC2 (1. Harmer et al., Keystone Symposium "DNA-Vaccines", Snowbird, USA, 1999; Poster und Posterabstract), der, nach erfolgter Einfügung des scFv in den DNA-Vakzinierungsvektor, ein Fusionsprotein aus dem antiidiotypischen scFv mit einem Tetanus-Toxoid kodiert. Das Tetanustoxoid hat dabei die Eigenschaft eines Adjuvans und verstärkt die Immunreaktion gegen den fusionierten Proteinanteil C. King et al., 1998, Nat. Medicine 4: 1281-86).

Die Mimikry-Peptide wurden ebenfalls in verschiedene DNA-Vakzinevektoren kloniert. Die Klonierung erfolgte nach der an sich bekannten Methode der PCR-Klonierung, bei der mit Hilfe synthetischer Primer die Sequenzen die für die Mimikry-Peptide kodieren, in die DNA-Vakzinierungsvektoren eingefügt wurden. Dabei wurden ebenfalls DNA-Vakzinierungsvektoren auf der Basis des pVAC2 hergestellt, die jeweils für ein Fusionsprotein des Mimikry-Peptides mit dem Tetanustoxoid kodieren.

Die DNA der Vakzinierungsvektoren wurde nach an sich bekannten Methoden vermehrt, gereinigt und anschließend Mäusen injiziert. Dabei wurden für die Immunisierung Mischungen von DNA-Vakzinierungsvektoren, die antiidiotypische scFv beziehungsweise Mimikry-Peptide als Fusionsprotein mit dem Tetanustoxoid kodieren, die jeweils aus den verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichen Bindungsmustern für MUC1-spezifische Antikörper (s. o.) stammen, verwendet. Als Dosis wurden 50 µg bzw. 200 µg an Gesamt-DNA verwendet und intra muskulär appliziert. Vier Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz geboostert und die Boosterung nach 4 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben).

Die Immuniserung mit den Mischungen der DNA-Vakzinevektoren, ergab sowohl bei den antiidiotypischen scFv als auch bei den Mimikry-Peptiden die kodierenden DNA-Vektoren eine starke humorale Immunreaktion gegen das konformationsabhangige Epitop des MUC1 sowie eine starke Reaktion gegen das Tetanustoxoid.

Vakzine im Tumor-Challenge Modell

30

Im Maus Tumor-Challenge Modell wurden verschiedene Maustumorzellinien (3T3 und P815) verwendet, die mit der cDNA der Transmembran-Form des humanen MUC1 stabil transfiziert. Die MUC1-positiven Mauszellinien exprimieren das Konformationsepitop des MUC1, das durch Immunbindungsstudien mit dem A76-A/C7 getestet wurde. Für die Studien wurden mehrere Mäusestämme verwendet (Balb/c, DBA/2 und C57BL/6). Nach der Vakzinierung der Mäuse nach dem unten beschriebenen Prime-Boost-Protokoll wurden die Mäuse mit 10⁶ bis 10⁷ Tumorzellen in 200 µ! PBS subkutan in der Nähe des Peritoneum injizitert und das Tumorwachstum (Tumorgröße in mm) über 20–30 Tage gemessen.

Vakzinierungsschema Prime-Boost

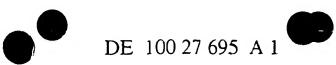
Es wurden für die Immuniserungen (Priming) eine Kombination aus DNA-Vakzinierungsvektoren (kodierend für scFv-Tetanustoxoid- bzw. Mimikry-Peptid-Tetanustoxoid-Fusionsprotein) mit jeweils zwei Kandidaten aus den 4 unterschiedlichen Gruppen der antiidiotypischen-scFv bzw. Mimikry-Peptide verwendet. Für die Boosterung wurden die gleichen Kombinationen der antiidiotypischen scFv bzw. Mimikry-Peptide jedoch in ihrer Proteinform in inkomplettem Freundschem Adjuvans verwendet. Hierfür wurden die scFv nach an sich bekannten Verfahren durch eine Nickel-Chelat-Chromatographie gereinigt und die Mimikry-Peptide nach an sich bekannten Vefahren chemisch an KLH gekoppelt. Für die Immunisierung wurden 50-200 µg gesamt-DNA intramuskulär appliziert und für die scFv und Mimikry-Peptide 10-200 µg intrapentoneal. Die zeitlichen Abstände waren 3 Wochen und die Boosterungen erfolgten 2-3 mal.

Als Kontrolle wurden die DNA-Vakzinierungsvektoren für ein scFv mit einer Spezifität gegen ein irrelevantes bakterielles Protein bzw. für ein irrelevantes Peptid (SSGSSSSGS), beziehungsweise deren gereinigte scFv oder der Peptid-KLH Komplex verwendet. Für die verschiedenen Versuchsansatze wurden jeweils 5-10 Tiere untersucht.

Die Versuche zeigen, dass eine Vakzinierung nach dem Prime-Boost-Protokoll das Wachstum von injiziieren MUC1-positiven Maus-Tumorzellinien verhindert oder auf eine minimale Größe reduzien (0-20 mm² nach 20 Tagen). Die gleiche Vakzinierung erreicht bei darauffolgender Injektion mit den gleichen Tumorzellen ohne transfiziertes MUC1 eine Tumorgröße von durchschnittlich über 200 mm² (nach 20 Tagen). Auch die Injektion von MUC1-positiven Maus-Tumorzellinien in Mäuse ohne vorherige Vakzinierung ergibt eine starkes Tumorwachstum (> 200 mm² nach 20 Tagen). Eine Immunisierung und Boosterung mit den Proteinen der antiidiotypischen-scFv bzw. den Mimikry-Peptiden an KLH gekoppelt ohne DNA-Vakzinierungsvektoren erbgibt eine Immunantwort gegen die MUC1-Tumorzellen, die Tumorprotektion ist jedoch um ein vielfaches geringer als bei dem Prime-Boost Protokoll mit den DNA-Vakzinierungsvektoren.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Vakzinierung mit DNA-Vakzinierungsvektoren, die für antiidiotypische scFv bzw Mimikry-Peptide kodieren, eine ausgezeichnete Tumorprotektion ergibt. Diese Reaktion ist MUC1 spezifisch. Sie ist um ein Vielfaches besser oder überhaupt möglich im Vergleich zu Vakzinierungsstudien mit den Proteinen der antiidiotypischen-scFv bzw. Mimikry-Peptiden ohne vorangegangene Immunisierung mit den entsprechenden DNA-Vakzinierungssteltoren.

Damit ist gezeigt, dass die erfindungsgemäße Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene durch DNA-Vakzinierungsvektoren von Mimikry-Strukturen eine erfolgreiche Form der Bekämpfung von Tumoren ist die diese konformationsabhängigen Antigene uragen.



Beispiel 2

Herstellung der Hybridomzellinien A78-G/A7 und von Anukörpern

- Balb/c-Mäuse wurden im Fall des A78-G/A7 (siehe auch Karsien, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995), mit 100 µg Asialoglykophorin (Sigma, Deisenhofen) in PBS, gemischt mit Freundschem Adjuvans, intraperitoneal immunisiert, Nach 24 h wurde 100 µg/kg Korpergewicht Cyclophosphamid in PBS i. p. verabreicht. Die Boosterung erfolgte nach 2 Wochen mit 100 µg Asialoglykophorin. Als Fusionszellinie diente jeweils X63-Ag8.653 (Kearney, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomtechnik wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale Antikörper, Herstellung und Charakterisierung", Berlin 1985: Friemel, H., "Immunologische Arbeitsmethoden", 4. Auft., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hydridomzellinien produzierten monoklonalen Antikörper basiene auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Glykoproteinen, synthetischen Peptiden und Glykopeptiden, Glykolipiden und Neoglykolipiden und synthetischen Polyacrylamid-Kohlenhydrat-Konjugaten, Absorptionsanalysen an synthetischen Kohlenhydratkonjugaten (Synsorb, Chembiomed, Edmonton, Canada), Immunfluoreszenzanalysen mit diversen Zellinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen ar. Gewebsschnitten, Für den A78-G/A7 wurde das tumorassoziierte Kohlenhydratepitop Thomsen-Friedenreich (TF), als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt:
 - A78-G/A7 binder ausschließlich an das Disaccharid TF in der α-anomeren Konfiguration (TFα: Galβ1-3Gal-NAcα1-O-Ser/Thr) auf natürlichen und synthetischen Strukturen, wie es natürlich nur auf Glykoproteinen in Form einer direkten O-glykosidischen Bindung an Serine oder Threonine vorkommt. TFβ, das endständig an Glykanketten von Glykolipiden vorkommen kann, sowie andere Kohlenhydratstrukturen. Peptid- oder Lipidanteile werden dagegen nicht gebunden.
 - A78-G/A7 bindet hochspezitisch an verschiedene Karzinomzellinien in Immunfluoreszenzuntersuchungen und an verschiedene Karzinome in histochemischen Untersuchungen. (Cao. Y., et al., Histochem Cell Biol 106: 197, 1996; Cao. Y., et al., Cancer 70: 1700, 1995; Cao. Y., et al., Virchows Arch 431: 159, 1997; Karsten, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995).
 - Als Isotyp wurde für A78-G/A7 der Isotyp 1gM, k, mit Hilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt.
- A78-G/A7 wurde aus Zellkulturüberstünden mittels einer Ammoniumsulfatfällung, gefolgt von einer Affinitätschromatographie an einer ProteinG-Affinitätsmatrix zur Abreinigung von ungewünschten IgG Antikörpern aus dem Kälberserum und schließlich mit einer Affinitätschromatographie mittels einer Ziege-anti-Maus-Ig-Affinitätsmatrix (Perzellulose, BioTeZ, Berlin-Buch) gereinigt (Dr. G. Butschak).
- 35 Herstellung von humanen rekombinanten Antikörperfragmenten gegen das Thomsen-Friedenreich Antigen aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikörper-Genbibliotheken verwendet die humane single-chain Antikörperfragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikörper-Genbibliothek besteht aus mehr als 1010 Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikorper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem Peptidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths. A. et al., 1994, EMBO J., 13: 3245-3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besteht aus scFv, die auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektioniert wurden. Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2-3 Runden selektionien (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte A78-G/A7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (immunotube, Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisien wurde. Alternativ wurde der gereinigte Antikörper mit den Phagen inkubiert: die an den Antikörper gebundenen Phagen durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgM Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gebundenen Phagen (3 h bei RT) wurden nach stringenten Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tween20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das das TFa-tragende Glykoprotein Asialoglykophorin (100-165 µg/ ml) spezifisch eluiert und teilweise anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen ver-55 mehrt und erneut selektioniert. Es wurden 2 bis 3 Selektionsrunden durchgeführt.

ldentifizierung von Peptiden mit Hilfe einer Peptid-Genbibliothek, die spezifisch das Thomsen-Friedenreich Antigen imitieren

Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiorypischen Antikorpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 10⁷ verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen (in Zusammenarbeit mit Dr. H. Gollasch, Robert-Rössle-Klinik, Berlin-Buch). Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht wird. Die Selektion und Testung erfolgte wie in der Generierung der antiidiorypischen Antikörper beschrieben.



Spezifitätstests der Mimikiy-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmenten

Die selektionierten Peptide und Antikorperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an TF-spezifische Antikörper und an das Pfianzenlektin PNA (Peanut Agglutinin, Arachis hypogaea Lektin; Sigma), das auch, wenn auch nicht ausschließlich, das Thomsen-Friedenreich-Antigen bindet, sowie zur Kontrolle an andere IgM und IgG-Antikörper getestet. Hierfür wurden die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet, die zuvor durch eine in 96-Well Platten durchgeführte Polyethylenglykol-Fällung gereinigt wurden. Die potentiellen Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden in ELISA-Inhibitionstests daraufhin untersucht, ob sie die Bindung des A78-G/A7 und/oder andere TF-erkennender Antikörper und Lektine an das Disaccharid TFa spezifisch hemmen. Dabei wurde das das TFa tragende Glykoprotein Asialoglykophorin auf ELISA-Platten durch Anticoknen immobilisiert, und die Bindung der monoklonalen Antikörper und Lektine durch die Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen Antikörperfragmente in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine oder gekoppelt an Phagen konzentrationsahhängig inhibiert (Abb. 2).

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c und des Stammes NMRI wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikorpertragmenten in Form der synthetisieren Peptide oder gereinigten scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLII oder gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit komplettem Freundschem Adjuvans, immunisiert. Drei Wochen spater wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans gehoosten. Die Boosterung wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entremmen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörperbindungen gegen das Thomsen-Friedenreich-Antigen untersucht.

Vakzinierung mit TF-imitierenden Peptiden im Maus-Tumormodell

Zellkultur

Die Maus-Colon-Karzmon-Zellinic C-26 wurde im Medium RPMI 1640 mit Zusatz von 10% fetalem Kälberserum 25 gehalten.

Tumormodell

In Mäuse des Stammes Bath/c wurden 10⁶ Zellen der syngenen Colon-Karzinom-Zellinie C-26 s. c. transplantiert, und zwar in zwei Varianten: a) unbehandelt und b) mit Neuraminidase aus V. cholerae (Serva, Heidelberg) vorbehandelt (TF-positiv). In wöchentlichen Intervallen wurde die Tumorgröße extern ermittelt. Nach 3 Wochen wurden die Tiere getötet und jeweils die Leber herauspraparient, um die Zahl der an der Oberfläche der Leber sichtbaren Metastasen zu ermitteln.

Vakzinierung

20

35

40

Die Vakzinierung der Mäuse wurde () Wochen vor der Tumoruransplantation begonnen. Die Phagenpräparation bzw. die gereinigten schw (sowie entsprechende Kontrollen) wurden mit inkomplettem Freund-Adjuvans 1: 1 emulgien und i. p. injizien. Vier Wochen später wurde geboosten (ohne Adjuvans). Nach weiteren 2 Wochen wurde die Tumoruransplantation (Tumor-Challenge) mit unbehandelten und Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen vorgenommen.

Ergebnis

Die vorliegenden Ergebnisse mit drei der genannten antiidiotypischen-scFv zeigten, daß die Angangsrate der Tumoren bei den Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen durch die Vakzimerung signifikant erniedrigt werden kann (auf 3-16% der Kontrolle: Kontrolle: 100% Angangsrate). Darüber hinaus entsprach die Zahl der Lebermetastasen bei den vakzimierten Tieren annähernd der der Tiere, die mit unbehandelten (TF-negativen) C-26-Zellen transplantiert worden waren (rund 2 pro Leber), während die nichtvakzimierten Kontrolltiere mit TF-positiven C-26-Zellen 5-9 Metastasen pro Leber aufwiesen.

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1c

Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das MUC1-Glykopeptid (Biotin-Ahx-APPAHGVTSAPD-Thr(α-D-GalNAc)-RPAPGSTAPPAHGVTSA) durch scFv-Phagen. Das MUC1-Glykopeptid wurde an die Streptavidin-ELISA-Platte immobilisien (5 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A76-A/C7 (1:80 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv-Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil von abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die MUC1-Glykopeptidplatte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen Q6. Q7 und Q8 sind Beispiele für antiidiotypische scFv. während Q4 und Q10 Beispiele für Kontrol-scFv sind, die den A78-A/C7 zwar binden, jedoch keine antiidiotypischen-scFv sind.

Abb. 2

Inhibition der A78-G/A7 Bindung an Asialoglykophorin durch scFv-Phagen. Das Asialoglykophorin (A-GP) wurde an die ELISA-Platte durch Antrocknen immobilsiert (25 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A78-G/A7 (1:20 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv-





Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil von abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die A-GP Platte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen P9. P13. P16. P3 und K3 sind Beispiele für antiidiotypische scFv. während P8 und Q1 Beispiele für Kontrol-scFv sind, von denen P8 zwar den A78-G/A7 bindet, jedoch kein antiidiotypischer scFv ist und Q1 ein Phage ist, der nicht den A78-G/A7 bindet.

-	
1	×
,	u



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin	
<120> Vakzine gegen konformaitonsabhängige Antigene	5
<130> 100 27 695.4	10
<140> 100 27 695.4	
<141> 2000-05-29.	
:150> DE199 24 405.7	15
<151> 1999-05-27	•
	• •
<150> DE 199 43 016.0	20
<160> 96	25
<170> Patentin Ver. 2.1	
<210> 1 <211> 240	30
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	
<220>	35
<223> Beschreibung der künstlichen Seguenz: humane "	
antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das	40
MUC1-Konformationsepitop	
<400> 1	
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	45
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	50
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	55
Ser Ser Ile Gln Arg His Gly Thr Trp Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	65





					85					90		_			95	-
5	Ala I	Lys	Arg	Asn 100	Gly	Glu	Ph∈	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Vāl
10	Thr V	Val	Ser 115	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	ĞÌУ
15	Gly (31y 130	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser
20	Ala S 145	Ser .	val	Gly	Asp	Arg 150		Thr	lie	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
	Ile S	Ser	Ser	TYI	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
25 .	Lys I	æu	Leu	Ile 180	TYT	Ser	Ala	Ser	Thr 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser
30	Arg I	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Şer	©1у 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Ţħ r	Ile	Ser
35	Ser 1	eu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Asn	Ser
40	Thr 1 225	lle	Pro	Arg	Thr	Phe 230	Gly	Gln ·.	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys	Arg 240
45																
50	<210> 2 <211> 240 <212> PRT <213> Kunstliche Sequenz															
55	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das															
6 0 .		MU		•-		ions		-	erire	igner	ite ç		das			
65	Glu V	_	GJ'n	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly





Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Tyr	, 5
Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val	
Ser	Ser 50		Asn	Tyr	Asn	Gly 55	Asp	aíA	Thr	Ser	Tyr 60	, Ala	Asp	Ser	Val	10
Lys 65	Gly	Arg	Phe .	Thr	11e .70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80	15
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys	20
	Lys	Ser	Ser 100	Ser	Thr	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	GJY	Thr	Leu	Val	25
Thr	Val	Ser 115		Glý	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly	30
Gly	Gly 130	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser	30
Ala 145		Val	Gly	Asp	Gly 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160	35
lle	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro	40
Lys	Leu	Leu	Ile 180	Тут	Ser	Ala	Ser	Thr 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser	45
Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	GJY	Ser	G]y 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	Ile	Ser	50
Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp ·	Phe 215	Ala	Thr	Тут	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Thr	Ser	
Asn 225	Ser	Pro	: Ala	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys >	Arg 240	55
																60

65

<210> 3



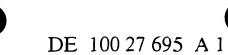
	<21	1 > 2	40													
	<21	2> P	RT													
5	<21	3 > K	unst	lich	e Se	dnen	z									
	<22	0 >			•											
	<22	3 > B	esch	reib	ung	der	kūns	tlic	hen	Secu	enz:	hum	ane .			
10				diot	_					_				£		
				Konf	•							J-J-				
				•									-			
15	< 40	0 > 3														
	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	.]	٠.			·`` · 5		•			. 20			·	•	15	•• •
		-	•					٠.								
20	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	.Ser	Tyr
			٠	20				•	25					30		
	- •			_	•				_							
25	Ala	Met	_	Trp	Val	Arg	Gln		Pro	Gly	Lys	Gly		Glu	Trp	Val
			. 35		•			40					45			
	507	The	716	Asn	חות	חות	G) v	7 .1 -	Gln.	~h~	C311	Th	21-) en	Co=	12-7
	261	50	116	Wall	Y10	A10	55 55		GIII	1111	Gly	17.1	WIG	ASD	SEI	Val
30				•			22					80				
	Lvs	Glv	Aro	Phe	Thr	Ile	Ser	Ara	Asp	Asn	Ser	Lvs	Asn	Thr	Leu	Tvr
	· 65	•				70					75	-,-				80
35																
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					. 85.				•	90					95	
1 0					•	•								•		
•0	Ala	Lys	Thr	Gly	Thr	Asn	Phe	Ąsp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			•	100		•			105					110		
											•					
5	Thr	Val		Ser	Gly	Gly	Gly		Ser	Gly	Gly	Gly		.Ser	Gly	Gly
		٠.	115			•		120					125			
	63.4	C3		Th	3	*10	~ 3 ~	Man	~ ·	C3-		5			• • • • • •	
60	Gry	130	261	Thr	Asp	116	135	wer	1111	Gin			Ser	Ser	ren	Ser
	•	150				•	155				•	140				
	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arc	Val	Thr	Ile	Thr	Cvs	Arc	ala	Ser	Gln	Ser
_	145					150					155				 -	160
55		•													•	
	lle	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
					165			•	-	170				-	175	
N)					•		•			•		•	• •	•		
	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Àla	Ser	Ala	Leu	Gln	Ser	Glý	Val	Pro	Ser
			-	180	•				185					190		
												•	•			
5	Arg	Phe		Gly.	Ser	Gly	Ser		Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	lle	Ser
			195					200					205		•	





Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn 210 215 Thr Asp Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 235 230 10 15 <210> 4 <211> 240 <212> PRT 20 <213> Kunstliche Sequenz <220> 25 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 25 30 40 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val . 40 45 35 Ser Arg Ile Gly Gln Lys Gly Asn Lys Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val 45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr - 65 70 75 80 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 55 Ala Lys Lys Ser His Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val · 105 60 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 · 120

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser



		130)		٠		,135					140				
5	Ala 145		Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	Ile	Thr	Cys 155		Ala	Ser	Gln	Ser 160
טו	lle	Ser	Ser	Tyr	Leu 165		Trp	Tyr 	Gln	Gln 170		Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
15	Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	Arg	Ala	Ser	Asp 185		Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser
20	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
	Ser	Leu 210		Pro	Glu 	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gla	Pro	Trp
25	Asp 225	Pro	Pro	Arg	Met	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	lle		Arg 240
30																
35																
	<21	0 > 5														
	<21	1> 2	4 0													
10	<21	2> P	RT													
	<23.	3 > Ki	inst.	liche	e Sec	nen:	:									
	<221	0>														
15			eschi	ceibu	ממ מ	ier k	លំរានt	lich	en S	Seaue	PD 2 ·	huma	ne :			
								orpe		-				5		
			jc1 - }			-				- 5		,	,	_		
								- .						·		
0	<400	0 > 5														
			Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Glv	Leu	Val	G) n	Pro	Glv	ดาง
	1				5	•		3		10					15	
55											•	•				
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Glv	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tvr
				20		. • .			25	•	:			30		-,-
0	Ala	Met	Ser	Tid	Val	Arc	Gln	Ála	Pro.	Glv	LVS	Glv	' 7.01	Glu	עדג	Val
		٠.	35	- - -		3		40		1	_, _	J	45		,1	
5	Ser	Arg 50	lle	Thr	Gln	Ser	Gly 55	Thr	Туг	Thr	Gln	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
												~~				





Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys .85 90 95	5
Ala Lys Gly Leu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	10
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125	15
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	20
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser 145 150 155 160	25
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro 165 170 175	30
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser 180 185 190	2.0
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser 195 200 205	35
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp 210 215 220	40
Glu Pro Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 225 230 235 240	45
	50
<210 > 6 <211 > 240 <212 > PRT	55
<213> Kûnstliche Sequenz	60
<pre><220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop</pre>	65



	< 40	ή> ρ														
5	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Tyr
10	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
15	Ser	Ser 50	lle	Asn	Ala	Phe	Gly 55	Gln	Ser	Thr	Arg	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
20	Lys 65		Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser .75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
25	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
30	Ala	Lys	.· Tyr	Asp 100	His	Ser	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
	Thr	Val	Ser 115	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120	•	Gly	GJy	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly
35	Gly	-	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser
40	Ala 145		Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gl'n	Ser 160
45	lle	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
50	Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190		Ser
55	Arg	Phe	Sér 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Lsp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Тут	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Pro	Trp
60 -	Leu 225	Pro	Pro	Arg	Thr	Phe 230		Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	lle	Lys	Arg 240



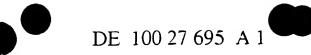


<21	.0> 7	,														
<21	1> 2	40														
<21	2> F	RT														5
<21	3 > K	ünst	lich	e Se	quen	12										
	•															
<22	0>															
<22	3> B	esch	reib	ung	der	kūns	tlic	hen	Seou	enz:	hum	ane				10
				ypis					-				c			
				órmä					u 5c		3030	uu	-			
	1.2	001	10111	OI ma	C 1 O 1 1	sepi	сер									
- 4 D	0> 7															15
	,		1	1	61	C	~ 3	63	63	•	31- 3	6 3	5	-3		
		GIII	reu			ser	GIÀ	GIU	_	rea	vaı	GID	PIC	Gly	•	
1				•5					10					15		
		•		**												20
Ser	Leu	Arg			Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
			-													25
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	<u>l</u> tb	Val	دے
		35					40					45				
									•							
Ser	Gly	lle	Asn	Ala	Ser	Gly	Thr	Leu	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	. 30
	50					55					60					
	•															
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	lle	Ser	Arq	qaA	Asn	Ser	Lvs	Asn	Thr	Leu	Tvr	
65	•	•			70		_	•		75	-,-				80	3.5
						•				. •	•			•		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ara	21=	Gin	Asn	Thr	Δ1=	V=1	W174-	Tyr	Cve	
				85	200	,,,,	7.2 6	0_0	90	- 111	N1C	AC.1	1 4 1		Cys	
						:			90					95		40
		C		•		51 .			_		_,			_		
WIG	TÀS	SEI		PAE	sei	Pne	Asp		Trp	GIY	Gin	Gly		Leu	Val	
			100					105					110			
		,														45
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gjy	Ser	Gly	Gly	
		115					120					125				
		•								٠,						
Gly	Gly	Ser	Thr	qaA	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	50
	130					135					140		•	•		
				•			:				•		•			
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	lle	Thr	Cvs	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	4:
145					150					155					160	55
									•							
Ile	Ser	Ser	Týr	Leu	Asn	Trp	TVI	Gln	Gln	Lvs	Pro	Glv	Lvs	ala	Pro	
			•	165		•			170			,	-3-	175		6)
		•	٠.								-					(2)
Lvs	Leu	Lev	I)e	TVY	Asn	A) =	Ser	Met	1,611	Gla	Ser	Giv	Vel	Pro	Ce+	
-, -				- / -					ا ا	-11	Jei		-61		261	
																65



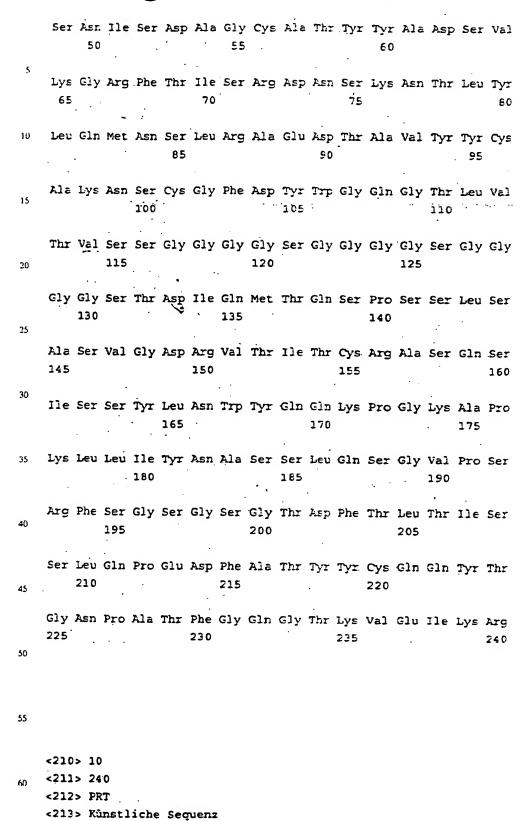
				180					165	1				190		
5 .	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200		Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
10	Ser	Leu 210		Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220		Gln	Thr	Leu
15	Leu 225	_	Pro	Leu	Thr	Phe 230	_	Gln	Gly	Thr	Lys 235		Glu	Ile	Lys	Arg 240
20																
25 .	<21 <21	0> 8 1> 2 2> P	RT.													
30	<21 . <22		ûnstl	lich	e Sed	quen:	Z									
35	<22	aı	eschi ntiid UCl-1	lioty	piso	he A	Anti)	kçıp		-	-			.		
	<40	8 <0														
40	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	. 1				5	. 8	•			10	•		<u>.</u>		15	
45	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	ala	sla	Ser 25	Gly	Phe	Thr		Ser 30	Ser	Тут
	Ala	Met	Ser	Tro	val	ATC	G] n	Ala	PTO	Glv	1.vs	alv	1.e11	, Glu	لتعل	V=1
50			. 35			; =		40	,	Cly		cly	45			122
	Ser		Ile	Ser	Asp	Thr		Ser	aLA,	Thr	Thr	_	Ala	Asp	Ser	Val
		50					55					6 Ò				
55	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ara	Asp	Asn	Ser	Lvs	Asn	Thr	Leu	Tvi
	65					70					75	-,-				80
60	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val _.	Тут	Tyr 95	Cys .
65	Ala	Lys	Asn	Тут	Тут	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
J.				100	· · :				105		÷		-	110		•





Thr	Val	Ser 115	Ser	Gly	Gly	Gly	120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly	
Glv	Glv	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	. Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	:
	130		•			135					140					
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	ll€	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	10
145					150					155	-				160	
Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Glr.	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	1:
				165	•				170			•		175	•	
Lvs	Leu	Leu	Ile	Tvr	Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Glv	Val	Pro	Ser	
-,-			180	-,-				185				,	190			20
720	Phe	Cor	C) v	Sor	C) v	Ser	Glw	The	7.55	Dhe	Th-	7.611	Thr	Tle	Ser	
Arg	Pile	195	GIY		GIY	261	200	1:11	r.s.p	PHE	1111	205	3 111	116	SEI .	2:
_			_					_,		_	_					
Ser	230	Gln	Pro	Glu	Asp	215	ΝĒ	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	GIn	Gin	Gly	Thr	
								:								30
Ala 225	Ser	Pro	Ser	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly		Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys	Arg 240	
															2.0	3:
																٥.
																4(
<210)> 5															
	> 24															45
	> PF > Ki	kı İnstl	iche	Sec	nenz	2										٠.
<220		eschr	reibu	කදු ර	ier k	tůnst	lich	nen S	esue	enz:	huma	ne				50
,	āJ	ntiid	licty	pisc	the A	untik	crpe		-				\$			
	MI	JC1-F	Confo	rmat	ions	epit	cp				•					5:
<400	> 9	•							•					-		٥.
Glu 1		Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
									10					15		~
Ser	Leu	Arg		Ser	Cys	Ala	Ala		Gly	Phe	Thr	Phe		Ser	Tyr	
			20					25		-			.30			
Ala	Met		Trp	Val	Arg	Gln		Pro	G] y	Lys	Gly		Glu	Trp	Val	6:
		35					40					45				





30

<220>





<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop

						•										
<40	0> 1	0				•								•		
	-		1æn	Len	e) n	Ser	Glv	Gin	GIÝ	ī.en	Val	Gìn	Pro	Slv	Gly	
			200			561	Cry		-					_	,019	10
1		•		• 5					10				•	15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25		•			30			15
				•						•		•				**
	No.		نندس	77-3"	27:1	63%		.	C7	w				·	7 5′= 5°	
Aic	Met.		up	Val	Arg	GIN		PIC	GIY	Lys	GIA	ren	GIU	irp	Val	
		35			•		40					45				••
	:		•	•	•											20
Ser	Thr	Ile	His	Ser	Ala	Gly	Gln	Glu	Thr	lle	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50			٠,		55					. 60		•			
				•												
				13											•	25
Lys	Gly	Arg	Phe	Thř	He	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65		:			70					75			•		80	
Len	Gln	Met	Asn	Ser	i.eu	Arc	Ala	Glu	Z:sn	Thr	Δla	V=1	ፕህተ	Tur	C) E	30
						,,,,	~~~	620	-	3	AT 0	161	1 7 1	_	Cys	
				85	•	•			90					95		
Ala	Lys	Thr	Leu	Leu	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	.Gly	Thr	Leu	Val	
			100	•				105					110			35
かどし	Val	·Cor	C ~ ~	ci		C1	C3		63	C 3	C3	C 3	.	C)	~1	
3,112	AG1		ser	GIY	Gry.	. G.Ly	-	Sei	Gly	GIY	GIY	-	ser	GIA	CIÀ	
		115					120					125				40
Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	
	130	٠.				135				•	140	•				
						•			•	•						45
n 3 -	C		C1	>	>	*** 1	m >	* :3 -		•			_		_	
	Ser	val.	GIY	Asp		Val	inr	11E	Inr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gin	Ser	
145					150					155		•			160	
	·															40
Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lvs	Pro	Gly	Lvs	Ala	Pro	50
•		•		165		-			170	-		•	•	175		
														1,5		
				_				_	_							
rys	Leu	Leu	11e	Tyr	Ala	Ala	Ser	Trp	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	5 5
	•		180		•			185					190	;		
		•					•	٠.						•		
Ara	Phe	Ser	Glv	Ser	Glv	Ser	Glv	Thr	Asc	Phe	Thr	Leu	Thr	He	Ser	
-		195	•				200		F							60
					٠.		200					205				
	_					_		•					•			
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	
	210	٠.				215					220	•				65
			٠.		-		•				•	•	•			63
GÌV	His	Pro	Ser	Thr	Phe	Glv	Gln	Glv	Thr	Lvs	Val	Glu	116	Lvs	A	
3						1		3		-,0				-, -	.~·y	



230

225

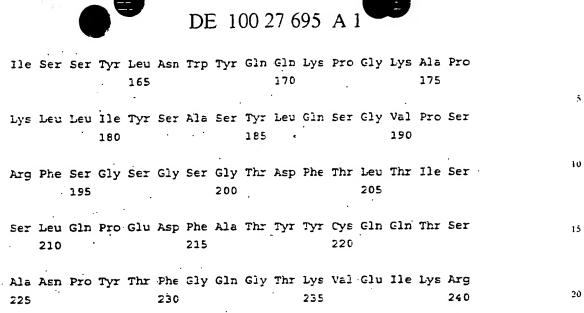
DE 100 27 695 A 1

- 235

240

5 10 <210> 11 <211> 240 <212> PRT <213> Künstliche Seguenz ·<220> 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop 25 <400> 11 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 10 30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr . 20 25 . 35 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 40 35 Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val 40 50 55 . Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 70 75 · 45 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 90 50 Ala Lys Asp Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val 105 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 120 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser . 130 135 140 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 11e Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser 65 145 150 155





25

65

: <210> 12 30 <211> 240 <212> PRT <213> Künstliche Sequenz 35 <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidictypische Antikorperfragmente gegen das 40 MUC1-Konformationsepitop . 45 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 50 20 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45 55 . . . Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val 55 60 60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys



	Ala	Lys	Asp	Tyr 100	Ser	Asp	Phe	Asp	Tyr 105	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
5	Thr	Val	Ser 115	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120		Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly
10	Gly	Gly 130		Thr	Asp	lle	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
15 .	Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	Ile	Thr	Cys 155	Arg	āĹĀ	Ser	Gln	Ser 160
20	Île	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
25 .	Lys	Leu	Leu	lle 180	Tyr	Ser	Ala	Ser	Gly 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser
	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
30	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Asn	Cly
35	Ala 225	Thr	Pro	Asn	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu _.	lle	Lys	Arg 240
40																
45)> 13														
50	<212	> 24 > PF > Ki		iche	e Seq	nenz	· ·									
55	<220 <223	> Be			<u> </u>	•	•		en S	-				3	-	
		M)C1-F	Confc	rmat	ione	epit	op .								
60 -)> 13 Val		Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Glņ	Pro	Gly 15	Gly
65	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr





20 . 25 . 30

٠.			20					25					30				
33-			-			C) =		Tran	C)	1	C) 11	7.011	C 3	~~~	3757		
SIA	met	Ser 35		vaı	Arg	GIT	40	PIO	GIĀ	TÀR	GIÀ	45	610	Trp	Val		5
												••	•				
Ser	Ser.	lle	Thr	Thr	Ser	Gly	Gly	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val		
	50	٠.			•	55	٠		•		60						10
	• •																
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr		Ser	Arg	Asp	Asn		Lys	Asn	Thr	Leu			
65					70					75					03		15
* 2.1.1°	C3 '-''			خاسات	in the state of	الشيئة وأأ	` n 1'`-	ch'	Non	mh~	N3 =	. 47-17.	~··	Tyr	· Cité		
T-FU	GIII	met	ASII	85	Den	A. G		GIU	وعم 90	1111	7.7.C	Vai	1 7 1	95	Cys		
			:	•					,,,		•						20
Ala	Lys	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		20
	•		100	-	•	•		105					110				
Thr	Val			Glý	Gly	Gly	_		Gly	Gly	Gly	_	Ser	Gly	Gly		25
		115	•	•		•	120		٠			125					
Glv	Glv	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser		
,	130		•	• •		135		•			140				-		30
• •		٠.٠	•														
āĹA	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	lle	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser		
145		•		•	150					155					160		35
	٠	C 0.*	€	7.011	ħ c n	~~~	· •	<i>(</i> 15	C1 = '	7,110	D~o	C111	Tuc	Ala	Pro		
116	261	Ser	lyi	165	ron	TTP	1 9 1	GIN	170	Lys	FIO	Gry	Буs	175			
											•						40
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	sla	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser		
			180				•	1,85					190				
							_								•		45
Arg	Phe		Gly	Ser	Gly	Ser		Thr	Asp	Phe	Thr			lle	Ser		
		195			•	•	200					205	•				
Ser	Leu	Ġln	Pro	Glu	Asp	Phe	aĺA	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser		50
	210		٠			215				•	220						
Ala	Thr	Pro	Gly	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys			55
225					230					235					240		33
																	60
<210	> 14																65

<211> 240-





	<21	2> P	RT													
	<21	3 > K	ūnst	lich	e Se	çven	z									
5																
	·<22	0 >	•													
	<22	3> B	esch	reib	ung	der	kūns	tlic	hen :	Sequ	enz:	hum	ane			
		a	ntii	diot	ypis	che .	Anti	körp	erfr	agme:	nte	gege	n da	S		
10		M	ucı -	Konf	orma	tion	sepi	top								
				•												
	<40	0 > 1	4													
15	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	ı				5					10				•	1 5	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Ty
20				20		•	•		25					30		
	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Va]
25	. •		35					40					45			
	Ser	-	Ile	Asn	Ala	Ser		Ala	Ser	Thr	Ser	_	Ala	Asp	Ser	Va]
		50	:		•		55					60				
30	7	~?		Dho	The	710	C	7	3 am	2	C	7	n n	Th-	7 000	Т-
	Lys 65	GIA	Arg	PHE	Thr	70	Ser	Arg	ASp	ASII	75	ràs	ASII	1111	ren	1 9 1
	03					,,				٠						•
35	ĭ.en	·GÌn	Met	Asin	Ser	Leu	Ara	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tvr	TVY	Cvs
					85					90					95	
	•															
	Ala	Arg	Asn	Thr	Ser	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
40	-	٠.		100					105					110		
	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	GJ3.	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
45	•		115	•				120					125		•	
	GJA	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
50	•.	130					135					140				
50										_,	_			_		· ·
		Ser	Val	Gly	Asp		Val	Thr	Ile	Thr	_	Arg	SLA	Ser	Gln	
	145					150					155					160
55	Tle	Ser	Ser	Tyr	7.011	Acn	منعى	T\r*	G3n	Gln	lar	Pro	G) v	1.ve	212	Dro

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 · 170 175

60 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser



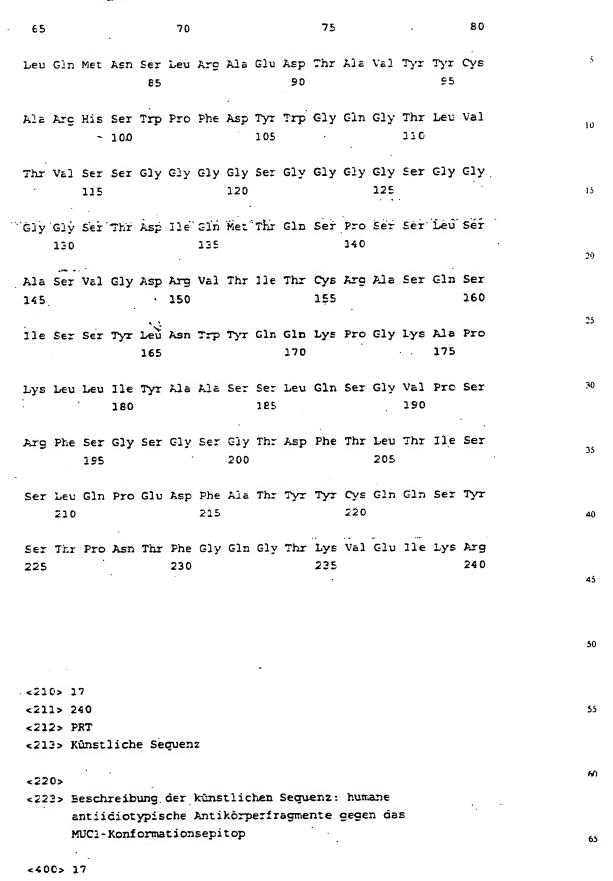


	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Ser	Gly	
	Ser	Ala	Pro	Ala	Thr	Phe	Glv	Gln	.Gly	Thr	Lvs	Val	Glu	Ile	Lvs	Arq	:
	225					230	;				235				-,-	240	
																	10
																	15
	<210	> 15	5														
		l> 24 2>. PF															20
		,	instl	liche	Sec	men	2										
	<220)> ·															•
	<223				-				nen s	-							25
			JC1-I						erfra	gmei	ate g	geger	o cas	\$			
•													•				30
	<400 Glu	•		Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1			٠.	5	·				10					15		35
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Ala	Met		Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	40
		-	35					40					45			٠.	
			Ile	Thr	Ser	Ser			Gln	Thr	Phe		Ala	Asp	Ser	Val	45
		50	•				55	•				€0					
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80	50
	Leu	Gl'n	Met	naA	Ser 85	Leu	Arg	ala	Glu	qaA 90	Thr	Ala	Val	Тут	Tyr 95	Cys	55
	2.1 e		· .	71-	.	Dro.	Dho	200	~~		C1	ci-	C)	77 }	7	31-3	33
	776	Dye	πg	100		PIO.	PHE	Asp	Tyr 105	115	Giy	GIII	Già	110	TEA	val	
	Thr	Val	Ser	Ser	Glv	Glv	Glv	Glv	Ser	G2v	Giv	Glv	Glv	Ser	Glv	G]v	60
			115		1	;	1	120		,	1	;	125		-+ 3.	,	
	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	65
		130					135					140					

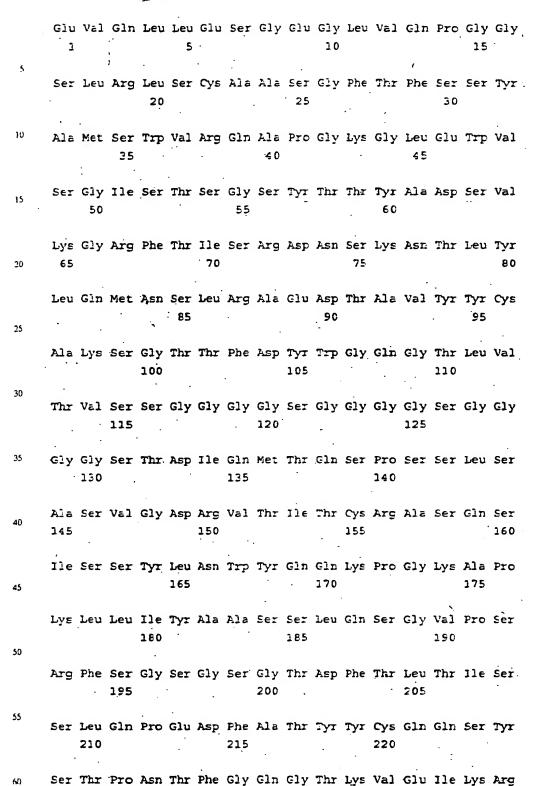


5	Ala S	Ger	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val [.]	Thr	Ile	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
	lle S	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
10	Lys L	eu	Leu	Ile 180	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser 185		Gln	Ser	еj А	Val 190	Pro	Ser
15	Arg P		Ser 19:	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	Ilė	Ser
20	Ser 1	eu 210	Gļn	Pro	Glu	Asp -	Phe 215	a[A	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Ser	Tyr
25	Ser T 225	hr	Pro	Asn	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Gl u	Ile	Lys	Arg 240
30 .													٠			
35	<210><211><211><212><213>	24 PR	0 T	 liche	e Sed	žneu:	2									
40	<220> <223>	Be			_					_	enz:			_		
45				-	-		sepit	_	#	agilie:	ire č	ieāe:	i Gas	•		
50	<400> Glu V	/al	Gln		5	-				10					15	
55	Ser 1			20					25					30		
60	Ala M	Ser	35		•		Gly	40				Тут	45			
65	Lys (50 Glý	Arg	Phe	Thi	Ile	55 Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	60 Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr









65

225 230





	<21	0> 18	3															
	<21:	1 > 24	4 O															
	<21	2> PI	2T		-													5
	<213	3 > Ki	inst	liche	Sec	quen:	z											
			-	,														
	<220)>																
	<223	3> Be	schi	reibu	mg d	ier)	tůnst	lich	nen S	Seque	enz:	huma	ene			•	1	()
	•	ar	ntiid	ioty	piso	he A	Anti)	corpe	erfra	gmer	ite g	ječer	n das	5				
		MI	JC1-1	Konfo	ormat	ions	sepit	op	•						•			
						•						•					,	5
	<400)> 18	3														•	,
	Glu	Val	Gln	Leu	Leu,	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
	1	••••			. 5			•		10					15	_		
		•				•	•										2	0
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			_	. 20	1,4	•			25	•				30		•		
•	•												•					
	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leú	Glu	Trp	Val	2	5
			35					40		-	-		45		-			
					٠.								•					
	Ser	Thr	Ile	Asn	Gly	Leu	Gly	Thr	Pro	Thr	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	3	0
		50			_	•	55			•		60		-			_	
						•												
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	lle	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr		
	65	•	_	•		7Ó.		_	-		75	•				80	3:	5
			•			•												
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
					85					90		•			95			^
																	. 4	U
	Ala	Lys	Asp	Leu	Phe	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
				100	•	:			105				•	110				
		•		•		•											4:	5
	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
			115			•		120					125					
					•													
	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	56	0
		130		•			135					140						
											3.							
	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	lle	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ğln.	Ser	5:	ξ.
	145					150			,		155					160	.و	,
												•						
	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro		
	•				165					170	÷				175		6	ŋ
						•												
	Lys	Leu	Leu	lle	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser		
				180					185					190				
			•														6	5



w. č		195	. Gl y	. 361	. Giy	/ JE.	200		. wai) Pile	: INI	205		116	e ser
Ser	Le:		Pro	Glu	Asp	Phe 215		Thi	туг	Tyr	Cys 220		Gln	Ser	Tyr
Ser 225		. Pro	Asn	Thr	Phe 230		/ Gln	Gly		Lys . 235		Glu	Ile	Lys	Arg
<21	0> 1	9													
<21	1> 2	40													
	2> P														
<21	3 > K	ùnst!	lich	e Se	dnev	z									
<22	0.			:											
		esch	reib	י סתנ	der '	kůne	t]ic	hen	Semi	enz.	hum	ene			
			dioty										s		
			Konf							;	٠- ق - ر		-		
														•	
	0> 1		•		-3·	_			· <u>· ·</u>	_			_		
Glu 1	Lav	Gln	Leu		Glu	Ser	Gly	Glu		Leu	Val	Gln	Pro	-	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20		-			25	•				30		- 2 -
							0-					•			
.la			Trp	Val	Arg	Gln		Pro	Gly	Lys	Gly		Glu	Trp	Val
		. 35			-		40					45			
Ser	Thr	Ile	Gln	Thr	Ser	Gly	Arq	Asp	Thr	Thr	Tvr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60		توت.		
											•			•	
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					.60
.011	G3=	No+	7	S	1	7	77-		3	መኔ	N * .	**- *	.		_
Jeu	0111	riet	Asn	ser 85	Ten	Arg	W19	GIU	Asp 90		Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
		•		53		•				,					
Ala	Lys	Arg	Ser	Gln	Arg	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100				-	105	-	-		•	110		
			· ·												•
rhr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Glv





115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser 130 135 140	5
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser	10
145 - 150 155 160	
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	
165 170 175	15
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	
180 185 190	
	20
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
195 200 205	
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly	25
210 215 220	
210 215 220	
cla min has the min the classical cl	• `
Gln Thr Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	30
225 230 235 240	
	35
	5.
	40
<210> 20	
<211> 240	
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	45
· ,	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Seguenz: humane	
antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das	50
MUC1-Konformationsepitop	
<400> 20	
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	55
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	60
20 25 30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	65



	Ser	Ala 50		Thr	Gln ,	Tyr	Gly 55	Gly	Asp	Thr	GJY	Tyr 60		Asp	Ser	Val
5	Lys 65		Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
10	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Тут	Tyr 95	Cys
15	Ala	Lys	Asn	Trp 100	Pro	Tyr	Phe	Asp	Tyr 105	-	Gly	·Gl'n	Gly	Thr 110	Leu	Val
20	Thr	Val	335	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly
25		130			%.		135		٠.			140	Ser			
30	Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	Ile	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
35				180					185				Gly	190		
40		: •	195					200					⊥eu 205			
45	•	210			•		215					220	Gln			
50	Phe 225	Thr	Prc	Tyr	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys	Arg 240
55																
60	<211 <212)> 2] .> 24 !> PF !> Ků	0	iche	: Seq	henz										
65	<220 <223		: eschr	eibu	ung đ	: er k	ùnst	lich	en S	eçue	nz:	buma	ne		· · ·	





antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop

4.0	n. n																5
	0> 2: -ນ=1			Len	G) II	Se~	Gly	G311	Gly	T.e.11	V= 1	G) n	Pro	Gly	Glv		
. 1	V 0 1	GIII	Den	5	GIU	261	·	620	10	שכנ	V 2.1	C111		15	Cay		
					٠				10	•							10
ssi.	I ou	y ===	7.611	502	Circ	አገ።	בות	Cer	Glw	Dhe	Thr	Dhe	Ser	Ser	ጥኒ/፦		••
261	Tec	Arg.		361	Cys	VIC	P. L. C.		GIŞ	FIIC	1111	rne	30	Jer	-3-		
			20			٠.		25									
		·		**- 1	>				63	7	ضاحہ		C1		17- 3		15
Ala	met	•	urp	Val	Arg	GIN		PIC	GIY	rys	GIY	_	GIU	Trp	Val		
		35					40					45					
_	_,		_									• • •	•	C	**- 7		
			Ser	Asn	Leu		Gin	Pro	Thr	HIS			Asp	Ser	∧57		20
	· 50	•				55				•	60						
				•						•		<u>.</u>					
-	Gly	Arg	Phe	Thr		Ser	Arg	Asp	Asn		-	Asn	Thr	Leu			25
65	•				70			٠		75					80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arç	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90		•			95			30
															•		
Ala	Lys	Leu	Pro	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp.	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100		•			105					110				
					-												35
Thi	Val	Şer	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
		115					120			•		125					
•		٠.															40
Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser		40
	130					135					140						
					,								•				
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr.	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser		45
145	•				150					155	٠.			٠.	160		
		•		•		•										•	
lle	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro		
				165					170					175			50
Lys	Leu	Leu	lle	Tyr	Asp	Ala	Ser	Phe	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser		
			180					185					190	•			
																	55
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser		
	•	195		•			200.	•	•			205	•		•		
				.•		-											60
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Thr		
•	210			. *	_	215				,	220			-	٠.		
					•												
Arg	Pro	Pro	Thr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg		65
225				•	230	-		•		235					240		
	•	-						•						-			



1	

	<21	.0> 2	2													
	<21	1> 2	40													
5	<21	2> F	RT													
	<21	3> K	ünst	lich	e Se	<u>ā</u> nen	z									
	<22	O'>														
10			esch	reih	ממו	der	kūns	tlic	hen	Semi	ent.	שנות	ane			
	122									,			n da	c		
			•				sepi	_				2090		-		
		••	-		,			COP								
15	<40	0> [2	2													
				7.011	Len	Glu	Set	Glv	Glu	Giv	T.e.11	Val	Gln	Pro	Glv	Ġħ
	. 1		C111	200	5		002	Cly	010	10	200		-21.		15	
20					_											
	Ser	Leu	Ara	Leu	Ser	Cvs	Ala	Ala	Ser	G)v	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	777
		.	5	20					25.	_				30		-,.
									- 7:		٠		•			
25	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arq	Gln	Ala	Pro	Glv	Lvs	Gly	Leu	Glu	Tro	Va:
	•		35	•		•		40		•	•	•	45		•	
		• .				•										
30	Ser	Thr	lle	Ser	Asn	Leu	Gly	Gln	Leu	Thr	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Va.
30		50					55		•			60		-		
													. •		•	
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyn
35	65					70					75		٠.			80
						•								•		
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
40	٠,	•			85					90					95	
-0	•												•			
	Ala	Lys	Leu	PŢO	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	GJA	Gln	Gly	Thr	Leu	۷a)
				.100					105					110		
45														•		
	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		•	115					120					125		•	
						• .										
50	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	GJD.	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
		130					135					.140				
					•					•					•	
55		Ser	Val	Gly	Asp	_	Val	Thr	lle	Thr		Arg	Ala	Ser	Gln	
	145					150	``			•	155	٠.				160
	•			• .						•			-			

65

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

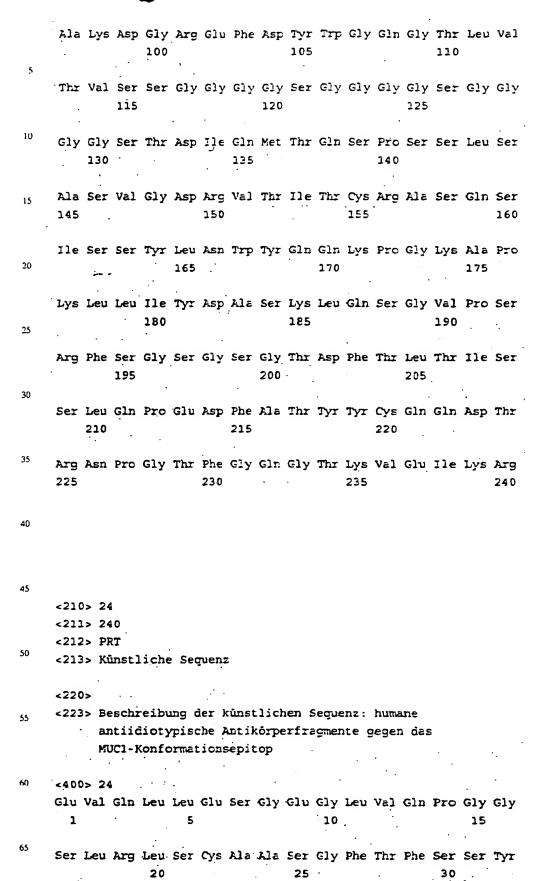




165 170 175

									•							
Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	Asp	Ala	Ser	Phe 185	Leu	Glr.	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser	5
Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	Ile	Ser	10
Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Asp	Thr	15
Arg 225	Prò	Pro	Ile	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	lle	Lys	Arg 240	
																20
																25
<21	0> 2: l> 2: 2> Pl	4 0 R T														30
•	3 > Ki	inst.	liche	e Sec	juena	2										
<21: <22:	0>		-				lich	nen :	Segue	enz:	huma	ane				35
<21: <22:	0> 3> B: a:	eschi ntii UCl-	reib dioty	ng d	ier) che /	rûnst Anti)	iorbe						5			35
<21: <22: <22:	0> 8> Bo au . Mi	esch: ntii UCl-!	reib dioty	ng d	ier) che /	rûnst Anti)	iorbe						5			
<221: <220 <220 <40	0> Bo au	esch: ntii UCl-!	reibo dioty Konfo	ung d ypisd ormat	ier) the /	rûnst Anti) sepit	corpe cop	erfra	egme1	ite ç	gegei	n da		G ly-	Gly	
<221: <222: <223: <40: Glu	0> 2> Be an M M 0> 2: Val	esch ntiie UC1-1 3 .Gln	reibu dioty Konfo Leu	ung d ypiso ormat Leu	der) the / tions	ûnst Intil Sepit	cop cop Gly	Glu	egmer Gly 10	Leu	yegei Val	da:	Pro	15		
<221: <222: <223: <40: Glu	0> 2> Be an M M 0> 2: Val	eschintiic UC1-1	reibu dioty Konfo Leu	ung d ypiso ormat Leu	der) the / tions	ûnst Intil Sepit	cop cop Gly	Glu	ely 10	Leu	yegei Val	da:	Pro	15		4(
<21: <22: <22: <40: Glu l	0 > Bo and Model of the Control of t	eschintiie UC1-1 3 Gln Arg	reibi dioty Konfo Leu Leu 20	ung d ypiso ormat Leu 5	der) the / tions Glu Cys	ounst Antii sepit Ser Ala	corpe cop Gly Ala	Glu Ser 25	Gly 10 Gly	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe	Pro Ser 30	15 Ser	Tyr	4(
<21: <22: <22: <40: Glu l	0 > Bo and Model of the Control of t	eschintiid UC1-1 3 Gln	reibi dioty Konfo Leu Leu 20	ung d ypiso ormat Leu 5	der) the / tions Glu Cys	ounst Antii sepit Ser Ala	cop Gly Ala	Glu Ser 25	Gly 10 Gly	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe	Pro Ser 30	15 Ser	Tyr	4(4)
<21: <22: <22: <40: Glu 1 Ser	0 > Bo and	eschintiie UC1-1 3 Gln Arg Ser 35	reibi dioty Konfo Leu Leu 20	leu Ser Val	der) the A tions Glu Cys Arg	cûnst Anti) sepit Ser Ala	Gly Ala Ala 40	Glu Ser 25	Gly 10 Gly	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe Leu 45	Pro Ser 30 Glu	15 Ser Trp	Tyr	4(
<21: <22: <22: <40: Glu 1 Ser Ala	D> Be and MTD > 2: Val Leu Met Thr 50 Gly	eschintiie UC1-1 3 Gln Arg Ser 35	reibi dioty Konfo Leu 20 Trp	Leu 5 Ser Val	ier) the / tions Glu Cys Arg	cûnst Antii sepit Ser Ala Gln Gly 55	Gly Ala Ala 40	Glu Ser 25 Pro	Gly 10 Gly Gly	Lev Phe Lys	Val Thr Gly Tyr 60	Gln Phe Leu 45	Pro Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp	Tyr Val	4(4: 5(
<21: <220 <400 Glu 1 Ser Ala Ser 65	O > Bo and Mo > 2: Val Leu Met Thr 50 Gly	eschintiid UC1-13 Gln Arg Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val	ier) the J tions Glu Cys Arg Met Ile 70	cunst Antii Sepit Ser Ala Gln Gly 55	Gly Ala Ala 40 Gln	Glu Ser 25 Pro Ser	Gly 10 Gly Thr	Leu Phe Lys Asn Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60	Gln Phe Leu 45 Ala	Pro Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser	Tyr Val Val Tyr 80	4(4: 5(









Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val	
		35	_	:					Th		Th		Nan	50 *	บะวิ	5
Ser	Ala 50	lle	Thr	Asn.	Thr	55	GIN.	Trp	inr	Inr	60	V10	ASP	261		
īys	Gly	Arg	Phe	Thr	lle	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leù		10
65					70					75				•	. BO	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Lev	Arq	Ala	Glu	Asp 90	Thr	alA	Val	Tvr	Tyr 95	Cys	15
Ala	L <u>y</u> s	Ala	Gly 100	Gln	Asn	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 110	Leu	Val	20
Thr	Val	Ser 115	Ser	ejÂ̈́	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly	25
Gly	Gly 130	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	30
Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160	
Ile	Ser	Ser	Ţyr	Leu 165	•	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro	35
Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	Asp	Ala	Ser	Phe 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser	40
Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser	45
Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215		Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln ; ·	Asp	Thr	50
Arg 225		Pro	Gly	Thr	Phe 230		Ģln	Gly	Thr	Lys 235		Glu	Ile	Lys	Arg 240	55
	<i>:</i> .	٠.														
•-	• •															60
<21	0> 2 1> 2 2 _{>} P	40														65



<213> Künstliche Seguenz

5	<22	0.														
			esch	reib	פתני	der	kūns	tlic	hen	Seou	enz:	hum	ane			
					_				erfr	_				s		
10		M	UC1-	Konf	orma	tion	sepi	top								
		•	~													
		0> 2	_		_						_					
15			Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu		Leu	Val	Gln	Pro		Gly
15	1				=			٠.		10				-	15	<u>.</u>
	'Ser	Leu	Arc	Ten	Ser	Cvs	Ala	Äla	Ser	GTV	Phe	Thr	Phé	Ser	Ser	Tyr
			5	20		- 1			25	,				30	501	- , -
20	•	٠				٠.		•			`		-			
	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		٠.	35		•	•		40					45			
25					_				:							
	Ser		lle	Gln	Seř	Val	_	Thr	Tyr	Thr	Val		Ala	Asp	Ser	Val
		50					55					60				
30	Tare	G) v	è ma	Dhe	ሞኮተ	716	Ser	Aro	Acn) en	Ser	Tue	Nen	The	Leu	The same
	65 65	01 y	وجر	rne		70	561	<i>.</i>	بأحد	. ببحم	75	Lys	ASII	1111	Deu	80
			•	•					•							
35	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
55					. 85					90		•			95	
														•		
	ala	Lys	Arg		Asn	Pro	Phe	Asp	_	-	Gly	Gln	Gly		Leu	Vāl
40	-			100			•		105	•				110		
	Th≁	3/= 3		Ca+	634	C111	C134	G) v		614	C1	Ċ1	C1	 565	Gly	
	****	V 6.1	115	261	G1 y	Gry	Gry.	120	361	Gry	Gry	Gly	125	261	Gly	Gly
45							٠.									
	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
	•	130		٠.			135	•				140				-
50	•			•			•				•	•			٠	
		Ser	Val	Gly	Asp		Val	Thr	lle	Thr		Arg	Ala	Ser	Gln	
	145			•		150	•				155					160
55	Tle	Ser	Ser.	مدائل ا	Len) en	مسعي	Three .	ເດີກໍ	Gla	Tare	Pro		Tue	Ala	Pro
	115		261		165	A511	111	171	ĢIII	170	-ys	PIO	Gly	г'nр	175	PIO
	٠					. :					; ;				2.5	
	Lys	Leu	Leu	lle	туг	Asp	Ala	Ser	Phe	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
60				180					185					190		
	•															
	Arg	Phe	Ser.	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65		.1	195					200			٠.		205	•		
		i eu	C3-	D==	C3	1 ==	Dha	77-	Th-	~~	Th	· •	C1-	C1-	N ===	Th
	se!	æυ	GID	PTO	CIU	veb	FILE	WIG	ınr	ıyı	ıyı	Cys	GID	GID	Asp	Inr





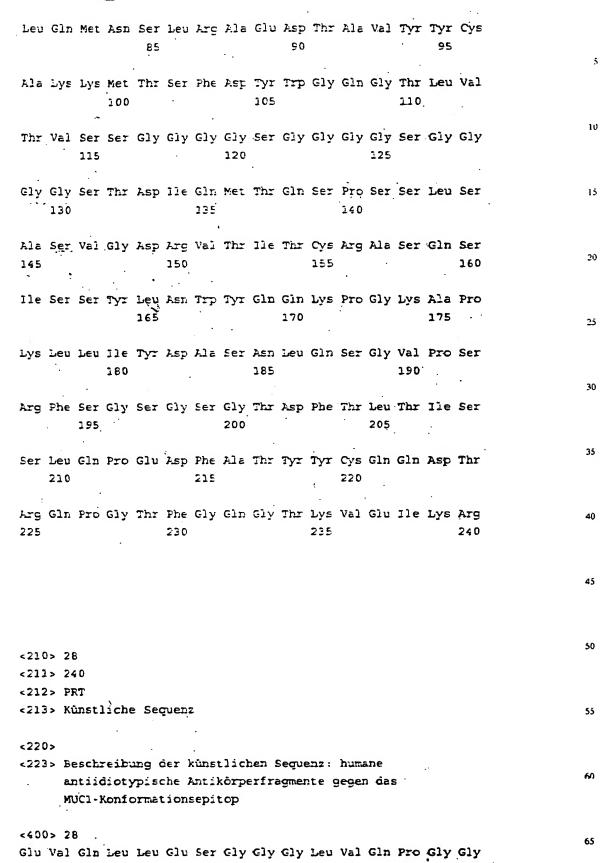
210 215 . 220

				•													
	Arg 225	Gly	Pro	Cly	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glv	ll€	Lys	Arg 240	5
																	10
	<210 <211																15
	<212 <213			iche	e. Seç	ໜėກາ	2										20
	<220 <223	> Be	tiić	eibu lioty Confo	pišc	che'	Antik	iorpe					ane n das	3			25
•	<400 Glu	Val		Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly	30
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25		Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Tyr	35
:	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val	40
	Ser	Thr 50	Ile	Pro	Ala ,	Thr	Gly 55.		Arg	Thr	Phe	Tyr . 60	Ala	Asp	Ser	Val	45
	Lys 65					7,0					75					80	50
	Leu			•	85					90			,		95		55
	· .		٠.	100		•			105	٠.			Gly	110		•	60
	• *		115			•	•	120					125 Ser				
	-	130		•	•		135					140	•	. •			65



5	Ala 145	Ser	.Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
,	Ile	Ser	Ser	Ţyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
10	Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyŗ	Ser	[:] Ala	Ser	Arg 185	Leu	Gln	Ser	GJy	Val 190	Pro	Ser
15 .	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	Ile	Ser
20	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp ·	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Asp	Thr
25	Arg 225	Gln	Pro	Gly	Thr	Phe 230	Ġly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys	Arg 240
30			•													
35	<211 <212	0 > 12% L > 24 2 > PI	SI. 10	ich	s Ser	nen:										
40 .	<220)>				ler k		lich	nen S	Segue	 enz:	huma	ine			
45 .		aı	ntiid	lioty	piso	he A	intil	(Örpe		-				5	÷.	
50		0> 2% Val		Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
55	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Суѕ	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Tyr
60	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys 	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Ser 50	Ile	Ser	Arg	Thr	Gly 55	Lys	Val	Thr	Asp	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
65	Lys . 65		Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80







1

DE 100 27 695 A 1

5 10



15

				•												
5	Ser	Leu	Arg	Leu 20		CÀE	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30		Ту
10	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Va.
15	Ser	Ala 50	-	Glu	Ala	Gly	Gly 55	Gly	Glu	Thr	Thr	Tyr 60	Ala -	Asp	Ser	Va:
	Lys €5	Gly	Ārg	Phe	Thr	70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leü	Τ̈́Ϋ́; Β(
20	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Lev	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Туг	Тут 95	Cys
25	Ala	Lys	Ala	Thr 100	Thr	Thr	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
30	Thr	Val	Ser 115	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Сĵ'n	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly
35	Gly	Gly 130	Ser	Thr	Asp	IJ€	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser
40	Ala 145		Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	GJĀ	Lys	Ala 175	Pro
45	Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	Asp	ala	Ser	Asn 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
50	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	61y 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
55	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Asp	Thr
40	Arg 225	Pro	Pro	Val	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Gļu	lle	Lys	Arg

65





<210	> 29)															
<211	> 24	0															
<212	> PF	T														5	
<213	> KŪ	instl	iche	Sec	nenz	:											
						٠.											
<220		_				٠	. 7 2				hu	20	•			10	
<223									egue								
								TITE	gmen	156 6	icācr		•				
	Mil	JC 1 - F	Onic	rmat	10115	، درج	.Op		-		•	-				\;	
<400	1 > 20	2														15	
			Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5	• •		•		10					15			
																20	
Ser	Ŀeυ	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20	٠.,				25					30				
				•										٠		25	
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arç	Gln	Ala	Pro	GJA	Lys	Gly		Glu	Trp	Val		
		35					40			•		45					
								_	_	-3-	.		·	C	12-1		
șer	_	lle	Arg	Pro	Gin		His	PTO	Thr	GIII		Alc	ASD	Sei	A 5 1	30	
	50					55					60						
7	C3.4	C)	Dho.	The	Tle	۳ع۲	ATC	ž sn	Asn	Ser	lvs	Asn	Thr	Leu	Tvr		
-	GIÀ	GIA	Pne	1111	70	261	~5	nsp	A211	75	2,2				80	35	
65																	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arq	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
,				85	•	-			90					95		40	
									•								
Ala	Lys	Arg	Pro	Pro	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100					105					110				
													•			45	
Thr	Val	Ser	Ser						Gly	Gly	Gly		Ser	Gly	GIÀ		
		115					120					125	•				
				•	73-	-1-	Vot	Th-	C3 m	Cer	Đ.C.	Ser	Ser	Len	Ser	50	
GIÀ	_		Inr	Asp	116	135		1111	Gln	361	140	261	561	Deu	<i>DC</i> 1		
	130					120					1.0						
23=		V= 1	e) v	Asp	Arc	Val	Thr	lle	Thr	Cys	Arq	Ala	Ser	Gln	Ser		
145				,	150					155	_				160	55	
lle	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Glu	Ala	Pro		
			-	165					170					175		. 60	
						٠											
Lys	Lev	Leu	lle	Tyr	Asp	Ala	Ser			Gln	Ser	Gly			Ser		
			180					185					190			65	





Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser 195 200 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg 215 · 220 210 10 Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 235 -15 20 <210> 30 <211> 240 <212> PRT 25 <213> Künstliche Sequenz <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikorperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop <400> 30 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 20 25 30 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45 Ser Ala Ile Arg Pro Pro Gly Gln Thr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 60 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 . 70 55 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 90 . 85

Ala Lys Thr Ala Ser Val Pne Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

65 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125





Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser 130 140	
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser	5
145 150 155 160	
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro 165 170 175	10
lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser 180 185 190	15
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	20
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Leu 210 215 220	25
Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 225 230 235 240	30
	20
	35
<210> 31 /	40
<213> Künstliche Sequenz	45
<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das	-3
MUC1-Konformationsepitop	50
<400> 31 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	55
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 20 25 30	€N
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45	
Ser Gln lle Gln Glu Asn Gly Val Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val	65





50 , 55 60

5	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile .70	Ser	Arg	Asp	Asn	5er 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
10	Leu ·	Gln	Met -	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	lle	Tyr	Tyr 95	Cys
15	Ala	Lys	Glu	Arg 100	Leu	Gln	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
20	Thr	Val	Ser	Ser	Яγ	Glý	Gly	Э 120	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 125	Ser	Øу	Gly
	Gly	Gly 130	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln _.	Ser	Pro 140	Pro	Ser	Leu	Ser
25	Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	lle	Thr	Cys 155	Arg	alA	Ser	Gjn	Ser 160
30	. Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
35	Lys	Leu	Leu	11e 180	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Val 190	Pro	Ser
40	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
:5	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Тут	Cys 220	Gln	Gln	Phe	Gly
	Asn 225	Tyr	Pro	Arg	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	lle	Lys	Arg 240
50	-															
55																
	<210	> 3:	2													
		> 1:														
50		2> Pi 3> Ki		liche	e Séc	inevi	2									
	<220	0>														
55	<223				_	_			nen S	eque	erz:					
		M	imiki	y-Pe	ptic	ie ge	cen	āas			-					





MUC1-Konformationsepeitop

<400> 32	:
Cys Glu Tyr Tyr Asp Val Pro Met Ala Arg Cys	
1 5 10	
	10
<210> 33	
<211> 11	• :
<212> PRT	15
<213> Künstliche Sequenz	
<220>	20
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Minikm: Roptide segen des	
Mimikry-Peptide gegen das	
MUC1-Konformationsepeitop	25
<400> 33	
Cys Asp Tyr Pro Ser Arg Leu Ile Asp Leu Cys	
1 5 10	30
<210> 34	35
<211> 13	
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	40
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen das	45
MUC1-Konformationsepeitop	
<400> 34	
Cys Gly Leu Ala Cys Glu Arg Pro Cys Gly Trp Val Cys	50
1 5 10	
	55
<210> 35	
<211> 13	60
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	
<220>	65
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen das	



5 A 1

MUC1-Konformationsepeitop

```
<400> 35
   Cys Leu Gly Gly Cys Glu Arg Pro Cys Met Tyr Ser Cys
     1 5 10
10
   <210> 36
15 <211> 13
   <212> PRT
   <213> Kunstliche Sequenz
   <220>__.
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
       Mimikry-Peptide gegen das
       MUC1-Konformationsepeitop
   <400> 36
   Cys Arg Gly Arg Cys Gly Glu Trp Cys Ser Arg Pro Cys
30 1 5 10
   <210> 37
   <211> 13
   <212> PRT
  <213> Künstliche Sequenz
   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
   Mimikry-Peptide gegen das
   MUC1-Konformationsepeitop
   Cys Arg Gly Arg Cys Asp Gln Arg Cys Ser Arg Pro Cys
    1 5 10
55 .
   <210> 38
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Künstliche Seguenz
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
     Mimikry-Peptide gegen das
```





	MUC1-Konformationsepeitop	
<400>	•	:
	o Ala Arg Cys Gly Val Pro Cys Ala Met Gly Cys	
1	5 10	
		10
<210>		
<211>		15
<212>		
<213>	Künstliche Sequenz	
<220>	•	20
	Beschreibung der kunstlichen Sequenz:	
	Mimikry-Peptide gegen das	
	MUC1-Konformationsepeitop	25
400		
<400>		
	e Pro His Arg His Asp Gly Cys	
1.	 5	30
	·	
<210>	4.0	35
<211>		
<212>	.:	
	Künstliche Seguenz	
		40
<220>		
<223>	Beschreibung der kunstlichen Sequenz:	
	Mimikry-Peptide gegen das	45
•	MUC1-Konformationsepeitop	
<400>	40	
Cys G1	n Pro His Arg Tyr Asp Lys Ser Leu Pro Cys	50
· 1	5 . 10	
:		55
<210>	41	
<211>	12	
<212>		60)
<213>	Künstliche Sequenz	
<220>		65
<223>	Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Pentide gegen das	دن



MUC1-Konformationsepeitop

```
<400> 41
    Cys Thr Thr Arg Leu Leu Asn Glu Asp Gly Ser Cys
            . 5
10
   <210> 42
   <211> 7
    <212> PRT
    <213> Kunstliche Sequenz
   <220>___
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
    Mimikry-Peptide gegen das
25
       MUC1-Konformationsepeitop
   <400> 42
   Leu His Gly Pro Leu Trp Asp
    1 5
   <210> 43
   <211> 7
    <212> PRT
   <213> Künstliche Sequenz
   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        Mimikry-Peptide gegen das
        MUC1-Konformationsepeitop
   <400> 43
   Leu His Gly Pro Leu Gly Met
55
   <210> 44
   <211> 7
    <212> PRT
   <213> Künstliche Sequenz
   <220>
```

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das



MUC1-Konformationsepeitop

<400> 44	
Leu His Gly Pro Leu Trp Glu	
1 5	
	1
<210> 45	
<211> 17	
	1
<212> PRT	
<213> Kůnstliche Sequenz	
	2
<220>	2
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen das	
MUC1-Konformationsepeitop	2
	_
<400> 45	
Leu His Gly Pro Leu Trp Asp Gly Ala Ala Gly Ala Glu Thr Val Glu	
1 5 · 10 15	3
Ser '	
	3:
<210> 46	
<211> 17	41
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	
	4:
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen das	
MUC1-Konformationsepeitop	50
<400> 46	
Leu His Gly Pro Leu Gly Met Gly Pro Leu Gly Pro Lys Leu Lys	3:
1 5 10 15	
Val	
	<i>H</i>
·	
<210> 47	6:

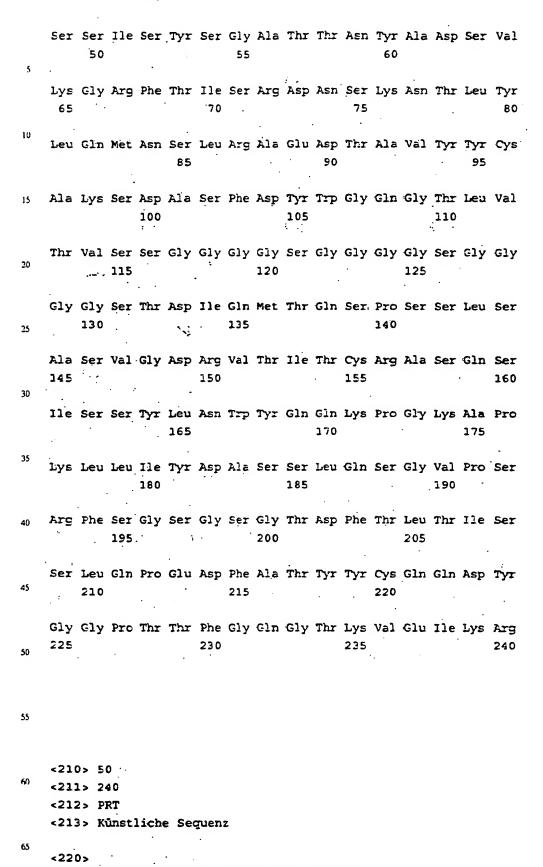


			•												
<21	3> K	ûnst.	lich	e Se	quen:	z .	٠.								
			•				•	••							
<22	0>,						•								
< 22	3 > B	esch	reibu	me o	ier l	künsi	tlic	hen !	Segu	enz:					
	M	imik	ry-Pe	epti	àe ge	egen	das								
•	M	ו- נסט	Konfo	ormat	tion	sepe:	itop						•		•
		_				٠.								•	
	0 > 4					_ •					_		_		
Leu	His	Gly.	Pro	_	Trp	Glu	Ģly	Pro	•	Gly	Pro	Lys	Leu		Lys
. 1				5					10		•			15	
*** 7	•														
Val															
<21	0 × 4	В													
<21	1> 2	60													
<21	2> P	RT			•										
<21	3 > K	unst]	liche	sec	zuen:	Z									
				iche Sequenz eibung der künstlichen Sequenz: iotypische Antikörperfragmente gegen TF											
•		•													
· <22			٠												
	3 > B									•					
	3 > B									•	gegei	n TF			
<22	3 > B	ntiid								•	gegei	n TF			
<40	3 > B a: 0 > 4	ntiid •. B	lioty	piso	the A	Antil	kôrpe	erfra	agmei	nte ç	•				· ·
<22:	3 > B a: 0 > 4	ntiid •. B	lioty	piso Leu	the A	Antil	kôrpe	erfra	agmer Gly	nte ç	•		Pro		Gly
<22: <40	3 > B a: 0 > 4	ntiid •. B	lioty	piso	the A	Antil	kôrpe	erfra	agmei	nte ç	•		Pro	Gly 15	Gly
<22:	3 > B a: 0 > 4 Val	ntiid B Gln	Leu	piso Leu 5	che i	Antil Ser	Gly	·Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln		15	
<22: <40 Glu 1	3 > B a: 0 > 4 Val	ntiid B Gln	Leu	piso Leu 5 Ser	che i	Antil Ser	Gly	·Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro Ser	15	
<22:	3 > B a: 0 > 4 Val	ntiid B Gln	Leu Leu	piso Leu 5 Ser	che i	Antil Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Ser	15	
<40 Glu 1 Ser	3 > B a: 0 > 4 Val	ntiid 8 Gln Arg	Leu Leu 20	Leu 5 Ser	Glu Cys	Ser Ala	Gly Ala	Gly Ser 25	Gly 10	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe	Ser	15 Ser	Tyr
<40 Glu 1 Ser	3 > B a: 0 > 4 Val	ntiid 8 Gln Arg	Leu Leu 20	Leu 5 Ser	Glu Cys	Ser Ala	Gly Ala	Gly Ser 25	Gly 10	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe	Ser 30	15 Ser	Tyr
<40 Glu 1 Ser	3 > B a: 0 > 4 Val	B Gln Arg	Leu Leu 20	Leu 5 Ser	Glu Cys	Ser Ala	Gly Ala	Gly Ser 25	Gly 10	Leu Phe	Val Thr	Gln Phe Leu	Ser 30	15 Ser	Tyr
<40 Glu 1 Ser	3> Bo a: 0> 4 Val Leu Met	B Gln Arg	Leu Leu 20	Piso Leu 5 Ser Val	Glu Cys	Ser Ala	Gly Ala Ala	Gly Ser 25	Gly 10 Gly	Leu Phe	Val Thr Gly	Gln Phe Leu 45	Ser 30	15 Ser	Tyr Val
<40 Glu 1 Ser	3> Bo a: 0> 4 Val Leu Met	B Gln Arg	Leu Leu 20	Piso Leu 5 Ser Val	Glu Cys	Ser Ala	Gly Ala Ala	Gly Ser 25	Gly 10 Gly	Leu Phe	Val Thr Gly	Gln Phe Leu 45	Ser 30 Glu	15 Ser	Tyr Val
<440 Glu 1 Ser Ala	3> B a 0> 4 Val Leu Met	B Gln Arg Ser 35	Leu Leu 20 Trp	Leu 5 Ser Val	Glu Cys Arg	Ser Ala Gln Gly 55	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro	Gly 10 Gly Gly	Leu Phe Lys	Val Thr Gly Tyr 60	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser	Tyr Val
<222 <40 Glu 1 Ser Ala	3> B a 0> 4 Val Leu Met	B Gln Arg Ser 35	Leu Leu 20 Trp	Leu 5 Ser Val	Glu Cys Arg Ser	Ser Ala Gln Gly 55	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro	Gly 10 Gly Gly	Leu Phe Lys Tyr	Val Thr Gly Tyr 60	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu	15 Ser Trp Ser	Tyr Val Val
<40 Glu 1 Ser	3> B a 0> 4 Val Leu Met	B Gln Arg Ser 35	Leu Leu 20 Trp	Leu 5 Ser Val	Glu Cys Arg	Ser Ala Gln Gly 55	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro	Gly 10 Gly Gly	Leu Phe Lys	Val Thr Gly Tyr 60	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser	Tyr Val
<40 Glu 1 Ser Ala Ser Lys	3> B a 0> 4 Val Leu Met 50	Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val Gly	Cys Arg Ser	Ser Ala Gln Gly 55 Ser	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro Gln Asp	Gly 10 Gly Thr	Leu Phe Lys Tyr Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60 Lys	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser	Tyr Val Val
<40 Glu 1 Ser Ala Ser Lys	3> B a 0> 4 Val Leu Met 50	Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val Gly Thr	Cys Arg Ser	Ser Ala Gln Gly 55 Ser	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro Gln Asp	Gly 10 Gly Thr	Leu Phe Lys Tyr Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60 Lys	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser Leu	Tyr Val Val
<40 Glu 1 Ser Ala Ser Lys	3> B a 0> 4 Val Leu Met 50	Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val Gly	Cys Arg Ser	Ser Ala Gln Gly 55 Ser	Gly Ala Ala 40 Ser	Gly Ser 25 Pro Gln Asp	Gly 10 Gly Thr	Leu Phe Lys Tyr Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60 Lys	Gln Phe Leu 45 Ala	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser	Tyr Val Val
<40 Glu 1 Ser Ala Ser Lys 65 Leu	3> B a 0> 4 Val Leu Met 50 Gly	Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val Gly Thr	Cys Arg Ser Ile 70	Ser Ala Gln Gly 55 Ser	Gly Ala Ala 40 Ser Arg	Gly Ser 25 Pro Gln Asp	Gly 10 Gly Thr Asn Asp	Leu Phe Lys Tyr Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60 Lys	Gln Phe Leu 45 Ala Asn	Ser 30 Glu Asp Thr	15 Ser Trp Ser Leu Tyr 95	Tyr Val Val Tyr 80
<40 Glu 1 Ser Ala Ser Lys 65 Leu	3> B a 0> 4 Val Leu Met 50 Gly	Ser 35	Leu Leu 20 Trp Asp	Leu 5 Ser Val Gly Thr	Cys Arg Ser Ile 70	Ser Ala Gln Gly 55 Ser	Gly Ala Ala 40 Ser Arg	Gly Ser 25 Pro Gln Asp	Gly 10 Gly Thr Asn Asp 90	Leu Phe Lys Tyr Ser 75	Val Thr Gly Tyr 60 Lys	Gln Phe Leu 45 Ala Asn	Ser 30 Glu Asp	15 Ser Trp Ser Leu Tyr 95	Tyr Val Val Tyr 80



•	Thr	Val	.ser	Ser	Gly	GJA	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125			•	
			•														5
	GJA	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser		Ser	Ser	Leu	Ser	
		130		•		•	135					140	:				
													_				10
	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr		Arg	Ala	Ser	Gln		
	145	•		٠		150					155			•		160	
	•	٠.											_,			D	
	lle	Ser	Seŗ	IŅI		Asn	Trp	Tyr	Glü		Lys	Pro	GIA	Tys	Ala	Pro 	15
٠					165					170		•	:		.175		
			_			- 2		0	S	• • • • •	61 -	C	C3	11-1	Dro	Cor	
	Lys	Leu	Leu		Tyr	Ala	SIA	Ser		ner	GIN	Sei	Gry		Pro	361	20
				180		•			185					190			
		_,			C	63	C	C)	The	7.55	Dhe	ጥት ቍ	T.e.u	Thr	716	Ser	
	Arg	Pne		GIY	ser	GIY			1111	Asp	FIIE	1111	205		Ile	501	
	-		195					200		•	-	•	203	`	•		25
	C0=		G) n	Pro	 Glu) en	Phe	Δla	Thr	Tvr	Tvr	Cvs	Gln	Gln	Ser	Tyr	
	261	210	GIN	F10	010	, and	215			-1-	-3-	220					
		210	•	•		•											30
	Ser	Thr	Pro	Asn	Thr	Phe	Glv	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	
	225		:			230			•		235				-	240	
		•		٠.	•												
																	35
																	40
	<21	0> 4	9														
	<21	1> 2	40														
		2> P															45
	<21	3> K	ünst	lich	e Se	dnev	Z										
			•														
	<22								•	· _							50
	<22				_			tlic					_ ~~				
		· a	ntii	diot	ypis	che	Antı	korp	erir	agme	nte	gege	nır				
					٠٠.	•		•				٠					
		0> 4		Lou	Leu	. Glu	Ser	- G] v	ัดเม	ัดไข	ten	Val	Gln	Pro	Gly	Glv	55
			. 611		· 5		361	O ₂ y	O. J	10					15		
	1		•	٠		'• '										•	
	Ser	Ten	Arc	Leu	Ser	CVS	Ala	Ala	Ser	Glv	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	60
			3	20		-,-		•	25					30		-	
	Ala	Met	Ser	Tr	.Va]	Arg	Gli	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	/ Leu	Glu	Trp	Val	
			35	•				. 40					45		•		65





<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:





antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF

		> 50			•													5
(Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
	1	•			5			- 1	_	10					15			
					5					,		٠						
	,					•				•						•		10
:	Ser	Leu	Arĝ	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser.	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		10
				20					25					30				
											_		_	٠.				
7	Ala	Met	Ser	lib	Val	yrā	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	G1A	Leu	GIU	irp	Val		15
			35					40				•	45					
•																		
				_				63	C	60 h m	m:	m	73-	200	C0~	37± 1		
	Ser	Thr	lle	Ser	Ala	Thr		GIY	Ser	Ini	ıyı		FIC	wsb	261	A 47		
		5.0					·55					60						29
-		C1	Arg	Dhe	The	116	Ca+	720	y en) en	Ser	INS	Asn	Thr	Leu	TVI		
	-	Gry	AIG	PILE				AL 9	vob	<i></i>		-,-						
	65				٠,٠	70			•		75					80		25
•					•													
	1.611	Gln	Met	Asn	Ser	1.eu	Ara	Ala	Val	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Сув		
•	Deu	G111	Mec	70		200									95	•		
					85					90					70			
								•							•			30
1	a í A	Lvs	Ser	Ser	Asp	Glv	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
. •		-,-							105	•	•		_	110				
				100					105				•	110				
		•		•					•					•	•			
•	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		35
			115		•	•		120					125					
									٠.		•		•					
		•					•			•				•	•			
(Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser		40
		130	•				135				•	140						
							1		•									
•															C1-	C	•	
	Ala	.Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	He	Thr	Cys	Arg	AIZ	Ser	GIN	Ser		
	145	•				150					155		1	•		160		45
			_				.	~	C1-	C) =	7	Des	~1··	1	בות	D*0		
	He	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	up	lyr	GIN		Tys	PIC	GIA	₽Ã₽		F10		
					165					170			•		175			
											•							50
	1	7 011	Leu	716	75.7~	Sor	27=	Ser	A e n	Leu	Gla	Spr	Glv	val	Pro	Ser		
	Lys	Leu	nen		TAT	Ser	VIC	361		De u	0211		Oly		•••			
				180					185					190				
																		55
	Arci	Dhe	Ser	Glv	Ser	GIV	Ser	Glv	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser		33
	=			,		<u>J</u> .							205					
			195					200					203	•				
	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Ser		60
		210					215	•		•	-	220						
	•	210				-				. •								
									•		•		•					
	Ser	Ala	Pro	Ala	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg		
	225					230					235					240		65
			•				•			•					•			

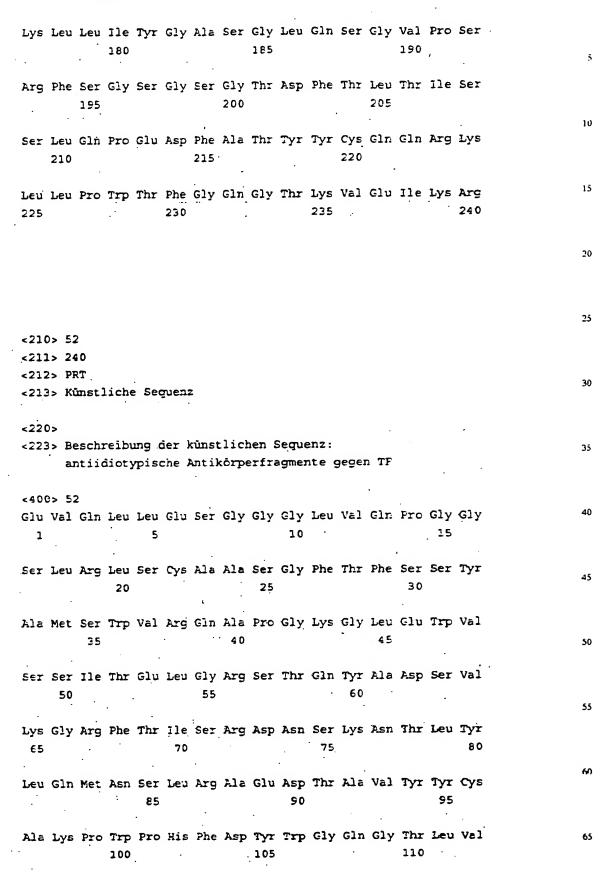


0 > 5:	ı .	•			٠					•				
1> 24	40 -		٠.	:										
				•										
		lich	e Se	nen:	2									
		•	•	•										
)>														
	eschi	reib	ina (ier l	künsi	tlic	nen :	Sequ	enz:					
			. —				•			gege:	n TF			
			-	•		-	•	_					•	
 [2 <0	ı								٠					
Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
		•	· . 5			Ī	•	_					_	•
	• .		13			•								
Leu	Arq	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
	·	20		•	•		25	•				, 30		•
				•	٠					•				
Met	Ser	TŸD	Val	Arg	Gl'n	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35			_		40	•	٠.			45			
			·			•								
Thr	Ile	Ser	Ala	Gln	Gly	Leu	Thr	Thr	Thr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
. 50	•		•	•	55				• •	60				
				•						•				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
				70					75					80
								•						
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg.	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	İyr	Tyr	Cys
			85	•			,	90					95	
							•	•						
Lys	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
•		100	•	•			105					110		
••••	•						·				•		•	
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	115	•		٠		120					125		•	
•	٠.							٠						
Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
130			•		.135					140				
		٠												
Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser
	•			150		•			155					160
	l> 24 2> Pl 3> Ki 3> Ki 3> Be an 1> Si Val Leu Met Thr 50 Gly Gln Lys Val Gly 130	S Beschiantiid S 51 Val Gln Leu Arg Met Ser 35 Thr Ile 50 Gly Arg Gln Met Lys Gly Val Ser 115 Gly Ser 130	240 2> PRT 3> Künstlich 3> Beschreib antiidiot 3> 51 Val Gln Leu 20 Met Ser Trp 35 Thr Ile Ser 50 Gly Arg Phe Gln Met Asn Lys Gly Arg 100 Val Ser Ser 115 Gly Ser Thr 130	240 2> PRT 3> Kunstliche Sec 3> Beschreibung antiidiotypisc 3> 51 Val Gln Leu Leu 20 Met Ser Trp Val 35 Thr Ile Ser Ala 50 Gly Arg Phe Thr Gln Met Asn Ser 85 Lys Gly Arg Ser 100 Val Ser Ser Gly 115 Gly Ser Thr Asp 130	2> 240 2> PRT 3> Kûnstliche Sequent 3> Beschreibung der intidiotypische intidi	2> 240 2> PRT 3> Kûnstliche Sequenz 3> 3> Beschreibung der kûns antiidiotypische Antii 3> 51 Val Gln Leu Leu Glu Ser 5 Leu Arg Leu Ser Cys Ala 20 Met Ser Trp Val Arg Gln 35 Thr Ile Ser Ala Gln Gly 50 Gly Arg Phe Thr Ile Ser 70 Gln Met Asn Ser Leu Arg 85 Lys Gly Arg Ser Ser Phe 100 Val Ser Ser Gly Gly Gly 115 Gly Ser Thr Asp Ile Gln 130 Ser Val Gly Asp Arg Val	2> PRT 3> Kûnstliche Sequenz 3> 3> Beschreibung der kûnstliche antiidiotypische Antikörp 3> 51 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 5 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala 20 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala 35 40 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu 50 55 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg 70 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala 85 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp 100 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly 115 120 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met 130 135 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	2> 240 2> PRT 3> Kûnstliche Sequenz 3> 3> Beschreibung der kûnstlichen antiidiotypische Antikorperfr 3> 51 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly 5 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser 20 25 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro 35 40 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr 50 55 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp 70 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu 85 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr 100 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser 115 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr 130 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile	2> PRT 3> Kûnstliche Sequenz 3> Beschreibung der kûnstlichen Sequentidiotypische Antikorperfragmentidiotypische Antikorperfr	2> 240 2> PRT 3> Kûnstliche Sequenz 3> 3> Beschreibung der kûnstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikôrperfragmente 3> 51 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu 5 10 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe 20 25 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys 35 40 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Thr 50 55 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser 70 75 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr 85 90 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly 100 105 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser 130 135 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	2240 25 PRT 35 Künstliche Sequenz 36 36 Beschreibung der künstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikorperfragmente gege 37 S1 38 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val 35 10 36 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr 20 25 36 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly 35 40 36 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Thr Tyr 30 55 60 31 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys 35 70 75 36 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala 35 90 36 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln 36 100 105 37 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 38 120 39 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro 30 135 140 58 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg	2240 22 PRT 33 Künstliche Sequenz 34 Künstliche Sequenz 35 Beschreibung der künstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF 35 S1 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln 55 10 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 20 25 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Thr Tyr Ala 50 55 60 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 70 75 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly 100 105 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 115 120 125 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser 130 135 140 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala	2240 25 PRT 26 Künstliche Sequenz 27 28 Beschreibung der künstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF 28 S1 29 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro 20 25 30 25 30 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp 50 55 60 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 70 75 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr 85 90 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 110 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser 115 120 125 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser 130 135 140 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser	240 25 PRT 35 Künstliche Sequenz 36 Beschreibung der künstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF 37 Scholler Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 38 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 49 10 15 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 20 25 30 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp 35 40 45 Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser 50 55 60 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 70 75 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95 Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu 100 105 110 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly 115 120 125 Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu 130 135 140 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

65

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro 165 170 175

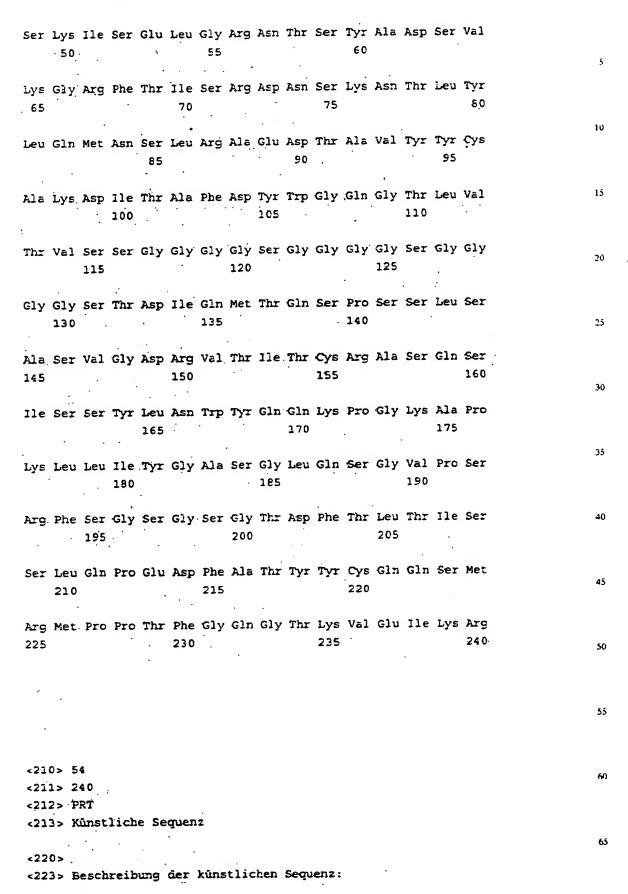




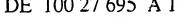


	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 120	Ser	Gly	Gly _.	Gly	Gly 125	Ser	Gly	Gly
5										٠						
	Gly	Gly 130	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln 135	Met	Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser
10	Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150:		Thr	Ile	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser 160
15	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
20	Lys	Leu 	Leu	11e 180	Tyr	Cly	Ala	Ser	Gly 185	Leu	Gln	Ser	Gly	Vaļ 190	Pro	Ser
25	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser `;	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	lle	Ser
30	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	туr	Tyr	Cys 220	Gln	Gln	Ala	Ala
30	Arg 225	Arg	Pro	Thr	Thr	Phe 230	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	lle	Lys	Arg 240
35																
40																
		2> 53 1> 24														
45 .	<21	2 > : PI	२७	liche	e Sec	nenz	2									
50	<220 <22	3 > Be		reibu	_							2000	TE			
					, pre	ine r		·Ozp		- -	;	,cgc.	• ••		•	
55				Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
60	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	 Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Тут
65 ·	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	.Val









antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF

5	-40	0> 5	Δ.			•						•				
				l.eu	Leu	G] :1	Ser	Glv	Glv	Glv	Leu	Val	Gln	Pro	Glv	Gly
	1	V 0.1	C1	Deu	5	010	501		CZ	10					15	 2
	٠, 🛨				-							•				
10	C0=	1 011	2 ~~	7 011	507	~:-	77-	77-	50~	C) v	Dhe	The	Dhe	Ser	Ser	Tyr
	261	ne a	Arg			Cys	Y10	VT.C		61 y	7116	****	riic			- 7 -
				20	•				25			•	•	30		
					••- •	•	63	• • •	5	03	•	63	7	63	m	
15	Ala	Met		Trp	vai	Arg	GIN	•	PTO	GIY	pas	GIÀ	••	GIU	urp	Val
•			35	٠.		•		40					45		•	
											_	_		_	_	
20	Ser			Gln	Trp	Ser		Glu	Ser	Thr	Trp		Ala	Asp	Ser	Val
20		<u>.5</u> 0		.•		•	55					60				
							_									_
	_	Gly	Arg	Phe	Thr		Ser	Arg	Asp	Asn		Lys	Asn	Thr	Leu	
25	65				` ;	70				:	75					80
												<u>.</u>			_	_
	Leu	Gln	Met	Asn		Leu	Arg	Ala	Glu	•	Thr	Ala	Val	Tyr	•	Cys
					85			•		90					95	
30						٠.		•								
	Ala	Lys	Ser	Thr	Ser	Ser	Phe	Asp	TYI	IIP	Gly	Glr	Gly	Thr	Leu	Val
				100					105					110		•
35																
	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	GJA	Gly		Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	,		115	•	•		•	120					125			
				•												
40	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
		130					135	٠.				140				
			•			:		•							٠	
	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	lle	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser
45	145			•	•	150	•				155		•			160
		•			•											
•	Ile	Ser	Ser	Tyr		Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys		Pro
50					165			•		170					175	•
	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Yeb	Ala	Ser	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
				180					185					190		•
55																
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr		Thr	Ile	Ser
			195		•			200			•		205			
						• .					•					
60	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Arg
	٠.	210		•			215	•		•		220				
		•							. •		•	•			•	
65	His	Thr	Pro	Thr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
	225				•	230		٠.			235					240
						_										





<210	> 55	5														
<213	> 24	10														
<212	2 > PI	T				•				•						5
<213	3> Ki	inst.	liche	e Sec	men	z			٠.,							
	•.															
<220)> ·			•												10
<223	> 56	esch:	řeibı	ing d	ier)	ឈាន	lic	hen !	Seque	enzi:						
	ts	ntiid	iioty	piso	che 1	Anti)	torp	erfr	agmer	ite e	gegei	1 TF				
											•					
	> 55												_			15
Glu	Val	Gln	Leu		Glu	Ser	Gly	Gly		Leu	Val	Gln	Pro		Gly	
. 1		•		,5					10					15		
			,								-		0	6	~	20
Ser	Leu	Arg		Ser	Cys	Ala	Ala		GTÅ	Phe	Thr	Pne		SEI	ıyr	-
		•	20	-				25	•				30			
				••- 3		- 	22.	·.		7	C)	7.011	~3···	~~	v-1	
STA	Met		Trp	vaı	Arg	GIN.		PIO	GIĀ	гуs	Gly	45	610	עיי	.461	25
		. 35	•				40					7.5				
· ·	23-	73.0	C1 m	7~	Ser	Gly	Glu	Cor	Thr	Tam	Tyŕ	Δla	Asn	Ser	Val	
261	50	116	GIII	יַנוני	361	55	610	561	1111		60	-		002		30
	50		·		•							•		•		
Lvs	Glv	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arq	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65	- -,	••••		. `	70			•		75	•				80	
			•	-												35
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85	•				90					95.		
•				•								•				40
Ala	Lys	Ser	Thr	Ser	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
			100					105					110			
		•					٠									
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly		Ser	Gly	Gly	45
		115			٠.	•	120					125		•		
					_					_	_	_				
Gly	-	Ser	Thr	Asp	Ile		Met	Thr	Gin	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	50
	130		•			135			•		140		•			
							m	73.5	m>	~	N	3] -		Cln	Ser	
	ser	Val	GIA	Asp			Thr	116	Inr		Arg	ALG.	SEI	G211	160	
145					150					155						. 55
716	Ser	Ser	ጥህን	T,ess) Aen	. Дэ-Т	Tur	Gln	Gln	Lvs	Pro	Glv	Lvs	Ala	Pro	
446	001		-1-	165		₽	- 3 *		170			1	-1-	175		
	•			-03					,							ю

65



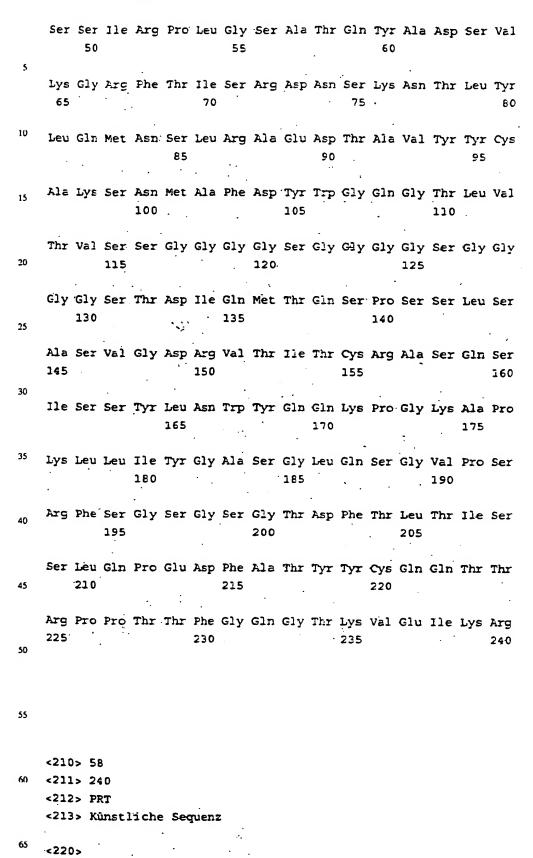
5	pås	. Let	. Deu	180		Asp) Ale	Ser	185		I GIT	ser	GIY	190		ser
	Arg	Phe	Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly		Asp	Phe	Thr	Leu 205		lle	Ser
10	Ser	Leu 210		Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys 220		Gln	Arg	Arg
15 .	His 225		Pro	Thr	Thr	Phe 230	•	Gln	СĴУ	Thr	Lys 235		Glu 	lle	Lys	Arg 240
20																
25		0> 5														
30	<21	1> 2 2> P 3> K		lich	e Se	đư en:	z									
35	<22 <22	3 >. B						tlic kõrpe		_		gege	n TF			
40		0> 5 Val		Leu	Leu 5		Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	-Gly
45	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Ser	Tyr
50	Ala	Met	Ser 35		Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Ţrp	Val
	Ser	Gly 50	lle	Gln	Phe	Ser	G1y 55	Gln	Gly	Thr	Arg	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
sn	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	sla	Val	Туг	Tyr .95	Cys
	Ala	Lys	Thr	Leu 100	Ser	Thr	Phe	Asp	Tyr 105	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 110	Leu	Val





Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125	5
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser 130 135 140	10
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser 145 150 155 160	
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gin Lys Pro Gly Lys Ala Pro 165 . 170 . 175	15
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser 180 185 190	20
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser 195 200 205	25
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr 210 220	30
Arg Gln Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 225 230 235 240	35
	40
<210> 57 <211> 240	
<212> PRT <213> Künstliche Sequenz	45
<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF	50
<pre><400> 57 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly</pre>	55
1 5 10 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	ക
20 25 30 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	65
35 40 45	





<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:



antiidiotypische Antikorperfragmente gegen TF

									٠.							5
	> 58						~ •	- 2	• • •			-	_	03.	63	
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	GIA		Leu	Val	Gin	Pro		·GIÀ	
1			•	5					10					15		
		. •				_	4				:		_	_		10
Ser	Leu	Arg		Ser	Cys	Ala	Ala		Gly	Phe	Thr	Phe		Ser	тут	
			20	•				25					30			
•														_		15
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	•	35					40			•		45			•	
Ser	Asp	Ile	Ser	Glu	Gln	Gly	ala	Arg	Thr	Met	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	20
	.50				•	55					. 60	ı	•			
							•									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu		
65					70 _:		•			75				•	80	25
				•							_			_	_	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Aļa	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		Cys	
`.	•			85					90	•				95		30
			•		•										_	
Ala	Lys	Ser	Thr	Pro	Ala	Phe	Asp	lài	Trp	Gly	Gln	Gly		Leu	Val	
	٠.		100				•	105					110			
		•		•						•		•				35
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	СĴА	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
		115					120					125			•	
																40
Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	lle	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	40
	130		•			135					140			•		
			. •	•			٠									
Ala	Ser	Val	Gly	qaA,	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln		45
145				·	150		•			155.					160	
-				•												
lle	Ser	Ser	Týr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	
•				165					170					175		50
													_	•		
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser			Gln	Ser	Gly	•	Pro	Ser	
			180		٠			185					190			. 55
									•						•	
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser		Thr	Asp	Phe	Thr		Thr	He	Ser	
		195		• •		:	200					205	•			
٠.	•	'		•			•									60
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	TYI	Tyr		Gln	Gln	Met	Asn	
· .	210			٠.	•	215					220		.•			
•					•		. •			•	•			•		
	Lys	Pro	Asn	Thr	1	Gly	Gln	Gly	Thr		Val	Glu	Ile	Lys		65
225					230					235		•			240	



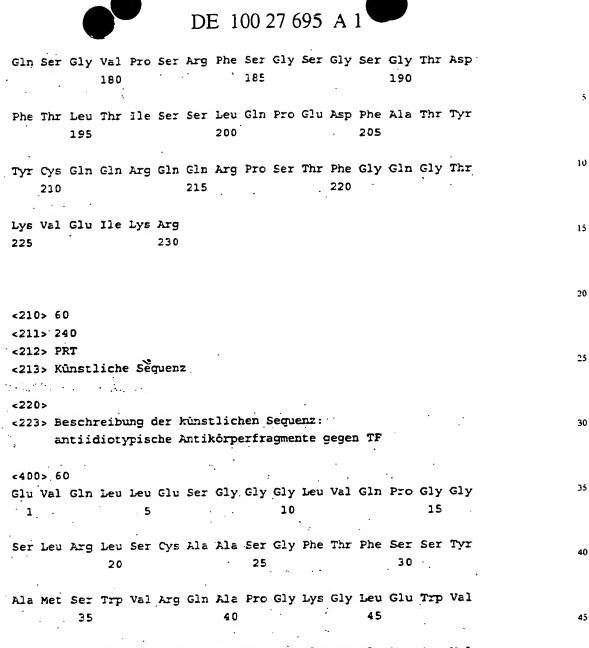
						_	_					_			
<21	0 > 5	9.													
<21	1> 2	30 -			-	•									
<21	2> P	RT													
			lich	e Se	ouen	2									
	:				3	_									
<22	0> ·														
_		esch	reib	una	der .	kũns	tilic	hen	Sècu	enz					
									- •		aeae	n TF			
				,,,				~~~	- 5		5050		:		
<40	سسن 5 < 0	9			. '		٠.								
		-	 Teu	Leu	Glu	Ser	GIV	GIÝ	Giv	Len	Val	Gln	Pro	Glv	์ Glv
. 1				. 5			,	,	10					15	423
_			•	-			٠.					•.			
Ser	Leu	Arq	Leu	Ser	Cvs	Ala	Ala	Ser	.Glv	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	TVT
		3	20		-,-			25	3	7.7.		,	30		-,-
. :															
ila	Met	Ser	Tro	Val	Ara	Gln	Ala	Pro	Glv	ivs	Glv	Leu	Glu	Tro	Val
		35			J		40		1	-,-		45			
Ser	Gln	Ile	Thr	Gly	Leu	Gly	Ser	Gln	Thr	Arq	Tyr	Ala	Asp	Ser.	Val
	. 50			-		55					60		_	•	
	•			•									•		
ys.	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70		•			75					во
eu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			•	85		•			90					95	
									•			•		,	
Ala	Lys	Gly	Glu	Thr	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105		•			110		•
		•													•
hr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	GÌÝ	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gĺn
		115					120					125			•
•					• •							•			
er	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr
	130		•	•:		135		. ,	•	•	140	: .			
					-			•	•				•		
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	GÌn	Ğln
145	٠				150			•		155					160

60

78

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu
165 170 175





Ser Asn Ile Thr Gln Met Gly Met Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 60 Lys Gly Arg Phe Thr 11e Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95

Ala Lys Gly Glu Gln Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

115 .120 125

79

55

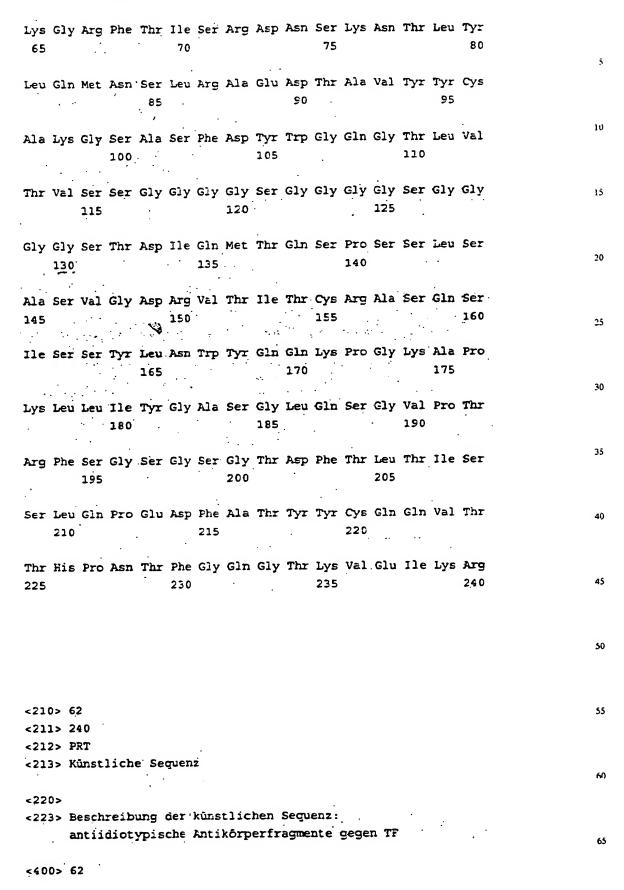
60

65



	Gly	Gly 130		Thr	Asp	Ile	Gln 135		Thr	Gln	Ser	Pro 140	Ser	Ser	Leu	Ser
5	Ala 145	Ser	Val	Gly	Asp	Arg 150	Val	Thr	Ile	Thr	Cys 155	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser
10	Ile	Ser	Ser		Leu 165	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln 170	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala 175	Pro
15	Lys	Leu	Leu	Ile 180	Tyr	ĠĴУ	Ala	Ser	Glý 185		Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
20	Arg		Ser 195	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 205	Thr	Ile	Ser
25	Ser	Leu 210	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe 215	Ala	Thr	Tyr	Тут	Cys 220	Gln	Gln	Arg	Arg
-3	Thr 225	His	Pro	Gln	Thr	Phe 230		Gln	Gly	Thr	Lys 235	Val	Glu	Ile	Lys	Arg 240
30	٠.												•			
35																
40	<211)> 61 .> 24 ?> PF	0													
				iche	Sec	menz	:									
45	<220					io l		1: -1		Segue						
	~223				-					admer sedne		eger	TF.		•	
50	<400	. 61		!				٠.		•			•		•	٠.
	•	•		Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly ·
55	Ser	Leu	Arg		Ser	Cys	Ala	Ala		Gly.	Phe .	Thr	Phe		Ser_	Тут
50	Ala	Met	Ser	20 Trp	 Val	Arg	Gln	Ala	25 Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	30 Glu	Trp	Val
		•	35	· .·		•		40	-			•	45			
55	Ser	Ala 50	Ile	Ser	Gln	Thr	Gly 55	Thr	Arg	Thr	Lys	Tyr		Asp	Ser	Val









	.Glu		Gln	Leu	Val		Ser	Gly	Gly	61y		Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
5	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	'Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30		Tyr
10	Ala	Met	Ser . 35	Trp	.Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
15	Ser	Ala 50	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly 55	Gly	Ser	Thr	Tyr	TYT 60	Ala	Asp	Ser	Val
20	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
25		•			85			· .·.		90	• :		•		95	Cys
30	· ·			100			•		105	•				110		Val ·
			115					120					125			Gly
35	•	130					135			*		140		•		
40	145					Arg 150		· :		٠	155	. •				160
45					165	Tyr				170		•	-		175	
50		•		180		Asn Gly			185			•		190 .:.		
55 .		. •	195			Ala		200					205			
60		210	٠			Phe	215					220		•	• . •	
·# <i>J</i>	225	- 24		-3*		230	-zzy	er A			235	Jeu ,	1111	A G I	eu	240

65



<210	J> 6.	3														
<211	l> 24	42		•												5
<212	2 > PI	R.T														,
<213	3 > 'Ki	inst.	lich	e Sed	quen:	2										
<220	>															10
<223	3> Be	eschi	reib	ang d	ier }	růnst	licl	nen S	Seque	enz:			٠.			
			•	ypiso								n TF			• '	
•	. •	•		7				٠.			٠				•	
~40t	ő> 6.	3														15
			Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5	-				10					15		
_	. سن									•						
Ser	ĩ.en	Ara	Tæu	Ser	Cvs	Ala	Ala	Ser	Glv	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tvr	20
		•3	20		-,-			25					30			
			:				:							•	-	
	Mat	N. 0.70			7~~	Gl n	27 = .	Pro	Glv	Tare	C) v	i en	Glu	Tŗp	Val	. 25
Ser.	MEC.		пр	AG1.	Arg	Gin	40	110	.029	ع برد	Cly	45		,-		23
		35		٠.	٠		40					43		•		
						63	63.00		mb	m		27.0		C .~		
Ser			Ser	GTA	Ser		GTA	Ser	ini	IVI		MIG	ASP	Ser	ACT	30
	50					55			•	٠.	. 60				ē	
•						:					_	_	_,	•	;	
-	_	Arg	Phe	Thr		Ser	Arg	Asp	Asn		Lys	Asn	Thr	Leu		
65					70		•			75			•		80	35
					٠.											
Léu	Gln	Meț	Asp	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85				•	. 90		•	· .		.95	. • _	
													•			40
Ala	Arg	Gly	Arg	Arg	Lys	Gln	Asp		Ser	Thr	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100		•			105				•	110			
		•									•					45
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Glu	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly,	~,
		115		· .			120					125			•	
												٠				
Ser	Gly	.Gly	Ser	Ala	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	50
	130					135					140					
							٠.							٠.		
Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Thr	Val	Arg	lle	Thr	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	
145		•			150					155					160	55
		•								:			•			
Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	•
				165					170					175		
				•						٠.						60
Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	
			180					185					190			
			•			•										65



	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	naA	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr
			195					200					205			
5								•								•
	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ser	Arg	Asp
		210					215		,			220				
	•		٠.			٠.				•			•			,
U	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val
	225		_			230			·	-	235		•			240
			٠		•					•						
	Leu	Gly		•	. ,				·			•				
5		7	•	•											•	
0																
		0> 64	a													
		1> 2:														
5		2> Pl	_		_+											
	<21.	3> KI	inst	Lich	e Sec	guen:	2									
	-		••	•	٠.	•										
	<22					_										
0	<223		eschi		_					-			•			
		a	atiid	iiot	ypiso	che !	hotil	közpe	erfra	agmer	ate i	geger	n TF	: *		٠
						٠				•				•		
5		0> 64	•				•			_						
,		Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	1				5				•	10					15	
0	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Сув	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
		•		20		٠.			.25		.			_, 30	•	
													•			
	Ser	Met	Asn	Trp.	Val	Arġ	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	drz	Val
5	•		35					40			.•		45			
					•					•			•			
	Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
_		50		•			. 55				•	60		٠		_
0			•									•	٠			
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	lle	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
	65		•			70					75					80
5							٠			•		•				
	Leu	Gln	Met.	Asp	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
	•			• :	85					90	٠.		•		95	
		:				•		•			•					
n	Ala	Arg	Gly	Arg	Arg	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	Thr	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly
				100	•			-	105			_		110		-
								•							_	•
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Glv	Ser	Glv	Glv	Glv	Glv	Ser.	Glv	Gly	Ser
5				٠				.120			CLY		125	-	1	



Ala	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu).
	130					135					140					
																5
Gly	Gln	Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	
145		•		_	150		•		,	155					160	
				•			_									
ግ ህተ	a F.A	Ser.	Tro	Tvr	Gln	Gln	Lvs	Pro	Gly	Gìn	Ala	Pro	Val	Leu	Val	10
-,-				165			-,-	•	170					175		
															•	
116	. ·\	GÌV	Tays	Asn	Asn	Ara	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	ASD.	Ara	Phe	Ser	15
110			180					185	,				190			. 13
			100	•				103			. •	•	170			
c3	٠	C	Co=	C3.,	Non.	The	715	Cer	Leu	Thr	פוד	ም ክ~	elv.	212	Gla	
GIY	N .		Ser	GIY	WPII	1111	200	SEI.	neu.		116		Gly	VIO	6111	20
	; -	195					200					205	•			
	-3		, (2)						3	.		3	C	C	~3··	
Ala	•		GIU	Ala	Asp		ıyı	Cys	Asn	Ser		Asp	Ser	Ser	GIA	•
	210	•		V)		215					220					25
		· ·						٠	· ·						• '	
		Ser	Val	Phe		Gly	Gly	Thr	Lys	. Leu	Thr.	Val	Leu	Gly	` .	•
225	`,		:		230					235	••					
												•	-			30
•																
•																
<210)> 6:	5		•												25
<21	23	36.														35
<212	2 > .PI	RT														
<213	> Ki	inst.	liche	e Sec	quen:	ž ,										
	٠.	٠		٠.		•		•			•					. 40
<220)>				٠.											
<223	3> E	esch	reib	mg d	ier)	tunst	tlic	nen :	Sequ	enz:		•				
	aı	atii	dioty	pis	che i	Antil	körpe	erfr	agme	nte g	gegei	n TF				
	•						٠.	•	•							45
<400) > 65	5		٠.	•					•						
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5				•	10					15		
			•	•												. 50
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Alá	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
		_	20					25	•		•		30	•		
										•		_				55
Glu	Met	Asn	Trp	Val	Arq	Gln	Ala	Pro	Gly	Lýs	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	33
		35	•	•			40				•	45		•		
		-•	•	. •	•					: `	٠					
ser	Tvr	De	Ser	Ser	Ser	Glv	Ser	Thr	Ile	Ťvr	TVY	Ala	Asp	Ser	Val	60
	50					55				- , -	60					
•			•						:							
lve	Glv	D.	Phe	Thr	Tle	Ser	Ato	Aen	Asn	A 3 =	I.ve	Asn	Ser	Len	Tvr	
65	7	~3			70		4 A	لو سم		75	-10				80	65
63					70		• •			13	. •			•	. 00	,





	Leü	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
5	Ala	Arg	Asp	Pro		His	Pro	Trp	Gly		Gly	Thr	Ļeu	Val	Thr	Val
10	Ser	Ser	Gly 115	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 125	Gly	Ser	Ala
15	Leu	Ser	٠.	Glu	Leu	Ile	Gln 135		Pro	Ala	Val		Val	Ala	Leu	Gly
	Gln	Thr	Val	Arg				Gln	Gly	Asp		140 Leu		Ser	Tyr	- -
20	٠٠.	 Ser	irp	Tyr		150 Gln	Lys	 Pro	Gly	Gln	155 Ala	Pro	Val	Leu	Val	160
25	Tyr	: Gly	Lys	Asn	165 Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	170.	٠.٠	Asp	Arg	Phe	175 Ser	:
30				180		· :	: 		185	:				190		Ala
			195	•	•			200		. :	•		205			
35	GIU	Asp 210	GIU	Ala	Asp	Tyr	Tyr 215	Cys	Asn	Ser	Arg	Asp 220	Ser	Ser	Gly	Thr :
40	Val 225	Phe	Gly	сjу	Gly	Thr 230	Lys .	Leu	Thr	Val	Leu 235	Gly	:	•	· .	
45	<210)> 6 <i>6</i>	5													
50	<212	l > 24 2 > PF 3 > Ki	T	iche	e Seç	Inevis	:									
	<220 <223)> 3> Be	schr	eibu	ing d	ier k	ünst	lich	nen S	eque	nz:					
55	<400	. ar 0> 6€		lioty	pisc	he A	ntik	.orpe	rfra	gmen	te g		TF.			
60		Val		Leu	Gln 5	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly 10	Leu	Val	Lys	Pro	Ser 15	Glu .
65	Thr	Leu	Ser	Leu 20		Cys	Val	Val	Ser 25.	Gly	Gly	Ser	lle	Ser 30	Ser	Ser





Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp 35 40 45	
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Ser Pro Ser Leu	5
50 _ 55 60	
Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser 65 70 75 80	10
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 - 90 95	15
Ala Arg Gin Asp Met Thr Gin Gin Thr Ser Trp Gly Gin Gly Thr Leu 100 105 110	20
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly 115 120 125	
	25
Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly. 130 135 140	
	30
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn. 145 150 155 160	
Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala	35
165 170 175 175 175 175 176 177 175 175 175 175	22
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro	
180 185 190	40
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile	
195 200 205	45
Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp	
210 215 220	50
Asp Asp Ser Leu Arg Asn Leu Val Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Thr	
225 230 235 240	
Val Leu Gly	55
	60
<210> 67	
<211> 242	65
<212> PRT <213> Kûnstliche Sequenz	63



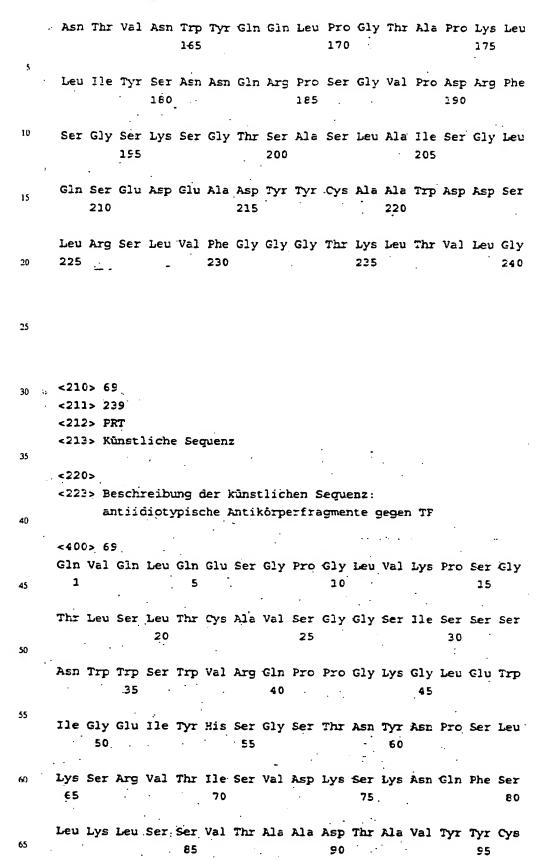


	122	• •														
	<22	3 > Be	esch:	reibu	mg (der l	kūns	tlic	hen :	Seđi	enz:					-
5	• •	aı	ntiid	dioti	vois	che i	Antil	korp	erfr	aome	nte (gege	n TF	•	:	
••	٠				, , ,							5-5-				
						•										
	<40	0 > 6	7 .													2
	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Ġlv	Leu	Val	Lvs	Pro	Ser	Glu
10	_			•							•		-2-			
	1				5					10	٠,		•		15	
			•													
	Thr	ī.en	Set	7.011	ሞከተ	€V.s	Val	Val	Ser	Glav	้อง	Ser	Tle	Ser	Ser	Ser
					•	C J D								• •		Ser
15		_		20		•			25					30		
	A cn	T	ر ندد ل		- T	Ve 1	7	Cln	Dro.	220	Glad	7376	63	1 611	C1	Trp
	ASII	ııp	110	SEI	110	AG1	мg	الزيق	FiU	PIO	G1 y	Lys	GIY	Deu	GIU	ιrp
		۔ ۔۔	35			• •		40		•		•	45			
20							•	•						•		
	770	63	C3	710	Th	us o	C	C1			2 00		C	D	C	Leu
	716	_	. 610	116	TAT	utp	SEI	GIY	SEI	PIO	Wall	1 7 1	sei	PIO	sei	Ten
		50			1.23		55		•	•		60				
	•	:	•	· .	13		•								•	
25	7	C	>	, ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	m>	71-	^			•		*		-	-	
	Lys	ser.	Arg	ETS.	Inr	TIE	Ser.	Val	Asp	ГÀЕ	Ser	rys	Asn	Gin	Phe	Ser
	· 65					70			•		75			٠.		80
		•			_		_			_						
30	ren	rys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	YTS.	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	TYT	Tyr	Cys
	•				85					90					95	
	•	•			٠,											٠.
						_			·	_	_					_
	ATE	Arg	GID	Asp	Met	Thr	GID	GIn	Thr	Ser	Trp	GIA	Gln	Gly	Thr	Leu
35				100			•		105	•				110		
				-			,	•			•		٠.			
	••-			_	_					_						
	val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Glu	Gly	GIA	Ser	Gly	Glu	Gly	Gly	Ser	Gly
			115					.120					125			
40	•	•						•				•		-		
																-
	Gly	Ser	Ala	Leu	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly
		130					135		•		•	140				
45										•						
43	_,	_	_ _ .					_	_		•	٠.				
	unr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	CAE	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn
	145	•				150					155					160
																•
50			٠.													
50	He	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Tyr	dil	Tyx	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
					165					170					175	
					•	•										
55	Pro	Lys	Leu	Leu	lle	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
				180	•				185		•			190		
			•	•							•					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
60			195					200	-				205			
	•										•		- 03		•	
					•	•						•				
	Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp
		210		•			215					220				. •



	Asp 225	Asp	Ser	Leu	Arg	Asn 230	Leu	Val	Phe	Gly	Glu 235	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr 240	
	Val	Leu															\$
																	10
	<21	0> 60 1> 20	40														15
•		2> P1 5> Ki		liche	e Sed	ģùen:	z ·										
	<220 <22	3 > B		ŕeibu	_					-					•		20
	.•	. aı	ntii	dioty	/piec	che 1	Anti)	corpe	erfra	gmei	ite ç	geger	n TF	. :		,	
	· <40(D> 61	в .		V						.*	٠.	•			-	25
	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	val	Lys	Pro	Ser	Gly	
	1		••		5					10	• •	:.			15	٠.	
	m	•		115	m	•	22.	**- 7	C	63	63 44	·		C		C	30
	Ini	тей	Ser	20	inr	Cys	MIS	ASI	25	GIÀ	GIY	Ser	116	30	ser	ser.	
													•			•	
	Asn	Trp	Trp . 35	Ser.	Trp	Val	Arg	Gln 40	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly 45	Leu	Glu	Trp	35
	Ile	Gly	Glu	lle	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asń	Pro	Ser	Leu	40
		. 50		•	•		55					60					
	Lvs	Ser	Aro	Val	Thr	ile	Ser	vėl	Asp	lvs	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
	65					70				-,-	75	-,-				80	45
•	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
		•			85					90				•	95		50
	21=	A 777	Acn	Aen	Lve	Glv	Glv		Glv	Gln.	C) v	Thr	I.em	Val	Thr	va1	30
		~~ g	nop	100		Cay	Cly		105		Czj	***	بدم	110			
			٠					:		•				٠			55
	Ser	Ser	_	Gly	Gly	Gly	Ser		Gly	Gly	Gly	Ser		Gly	Ser	Ala	33
	· .		115		•			120	•		<u>.</u>		125	•			
	T.em	Gln	Ser	Val	J.em	ምት ተ	G3 n	Pro	Pro	Ser		Ser	Glv	Thr	Pro	Gly	40
	ال عبد	130	SEI	101	⊸ cu	. :	135		110		~ G	140			210	U.Y	60
	•					•		•		:	•	•			•		
		Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	
	145	-		٠.		150		• .			155		· · -			160	65







			_														
Ala	Arg	Pro	Ser 100	Ser	Ile	Trp	GIy	Gln 105	Gly	Thr	Leu	.Val	Thr 110	Val	Ser		
Ser	Cly	Gly 115	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 120	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 125	Ser	Ala	Leu		5
Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln		10
•	130		•			135					140	٠			•		
Arg	Val	Thr	lle	Ser	Cys 150	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser 155	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn 160		15
Tyr	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu		
	:- -		•	165					170					175			20
Ile	Tyr	Arg	Asn 180	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser 185	Gly	Val	Pro	Asp	Arģ 190	Phe	Ser		
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	 Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg		25
		195					200		•			205					30
	Glu 210	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr 215	Tyr	Cys ·	Ala	Ala	Trp 220	Asp	Asp	Ser	Leu	-	
Arg		Leu	Val	Phe	Gly		Gly	Thr	Lys	Leu		Val	Leu	Glv	:		35
225					230		·		•	235	•						
				٠			•										40
<210 <211																	
<212 <213			lich	e Se	guen:	z											45
<220)>			•	_												
<223				_		kūns Anti			-		gegei	n TF	•				50
<400	> 7	0 .										•			٠,		
Gln 1		Gln	Leu	Gln 5		Ser	Gly	Pro	Gly 10	Leu	Val	Lys	Pro	Ser 15	Gly		55
_		Ser	Leu	_		.Ala	·Val	Ser	_	: Glv	Ser	Ile	Ser	·	Ser		ഩ
		_ ++	20		- , , ,	•		25	3			• • •	30				
Asn	Trp	Trp		Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly 45	Leu	Glu	Trp		65
							20					42					





	Πle	e Gly	/ Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	' Ser	Thr	Asn	. Tyr	Ast	Pro	Ser	Leu
		50)			_	55					60)			
5			•						•							
	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Xaa	Lys	Ser	Lys	Asr	Gln	Phe	Ser
	65	.				70		•			75					80
							•									
טו	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Xaa	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			•		85			•		90					95	
								•						•		
15	Ala	Arg	Pro	Ser	His	His	Ala	Gly	Thr	His	Thr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
••				100					105			•	••	110		
										•						
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
20		<u>.</u> ـــ	115	•		•	•	120	•			•	125			
			٠		_											
	GIA			Ala	Teń	Gln		Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser
25		130		•	. 4	٠.	135				-	140			•	-
	63	-	· ·			_			: .	•						,
		inr	Pro	GIÀ	Gln	•	Val	Thr	Ile	Ser		Ser	Gly	Ser	Ser	Ser
	145			•		150			•		155				:	160
30	Nen.	71.0	C3		3			·		-						
	MSII	116	Gly	ser	165	inr	val.	ASN	11D		GID	Gin	Leu	Pro		Thr
			٠.		163	•	٠		٠	170		•			175	
35	Ala	Pro	Lys	Len	Tæu	Tle	Tur	Ca*	Acn	A en		7	D	C	~ 1	17- 1
,,			-,-	180			-31		185		GIII	A.g	PIO		GIY	vai
		•		_,,,					105			•		190		
	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Glv	Ser	Lvs	Ser	G]v	Thr	Ser	Ala	Ser	ī.eu	2]=
10	•	•	195					200					205	~.	Deu	
							•			• •		٠.	-:-		-	
	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	ASD	Tvr	Tvr	CVS	Ala	ala
15	٠.٠	210	•				215	-	•			220				
	Trp	Asp	Asp	Ser	Leų	Arg	Ala	Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu
	225					230	٠				235			•		240
0				•										•		
	Thr	Val	Leu	Gly												
5																
.5																
	,															
	<210															
O.			1 .	٠.												
	<212															
	<213	> Kû	nstl	iche	Seg	uenz										
	.220		. .						•							
5	<220				-	•										
	< 2 2 3	> pe	schr	GIDA	ng a	er K	unst	TICP	en S	eque	nz:		•			





antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 71			5
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser (Sly Ala Gly Leu Leu	Lys Pro Ser Glu	
1 5	10	15	
	•		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala	al Tyr Gly Gly Ser	Phe Ser Gly Tyr	10
20	25 .	30	
		•	
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln I	ero Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Ile	15
35	40	45	
	•		
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly S	Ser Thr. Asn Tyr Asn	Pro Ser Leu Lys	
50 55	.60	•	20
· ·	•		
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val A	Asp Thr Ser Lys Asn	Gln Phe Ser Leu	
65 70	75	80	25
and the second s			-3
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala A	ala Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys Ala	
85	90	95	
		·	30
Arg Lys Gly Leu Asn Phe Gly F	Pro Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr	
100	105	110	
•		•	
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly S	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Ser	35
115 . 1	.20	125	
		•	
Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr G	In Pro Pro Ser Ala	Ser Gly Thr Pro	40
130 135	140		
	•		
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser C	ys Ser Gly Ser Ser	Ser Asn Val Gly	
145 150	. 155	160	45
		•	
Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr G	In Gln Leu Pro Gly	Thr Ala Pro Lys	
165	170	175	50
40	•		
Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn G	In Arg Pro Ser Gly	Val Pro Asp Arg	
180	185	190	
			55
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly T			
195 2	00	205	
			40
Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala A			60
210 215	220	•	
Ser Leu Arg Ser Tyr Val Phe G			65
225 230	235	240	

```
Gly
```

<210>.72

<211> 11 ~ <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der kunstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF

20 <400> 72

Cys Leu Arg Glu Gly His Phe Ala Ser Phe Cys

1 ,5 10

30 <210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 73

Cys Gly Met Leu Thr Pro Ala Trp Ile Lys Cys

45 1 5

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

55 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 74

Cys Glu Thr Phe Ser Asn Leu Ala Phe Leu Cys

1 5 10



DE	100 27	695	A	1	

<210> 75	
<211> 11	
<212> PRT.	5
<213> Künstliche Sequenz	
22137 Kunstitene Beduciiz	
<220>	10
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen TF	
<400> 75"	15
Cys Glu Gly Pro Glu Ile Pro Ala Phe Val Cys	
1 5	
	20
	-0
<210> 76	
<211> 11	25
<212> PRT	
<213> Kunstliche Sequenz	
<220>	30
<pre><223> Beschreibung der kunstlichen Sequenz:</pre>	
Mimikry-Peptide gegen TF	
<400> 76	35
Cys Glu Ser Met Val Glu Pro Ala Trp Val Cys	
1 5 10	40
	40
•	
·	
<210> 77	45
<211> 11	~~
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	
	50
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen TF	
	55
<400> 77	
Cys Thr Asn Asp Ile Met Pro Pro Trp Val Cys	
1 5 10	
·	60
<210> 78	
	65

```
<211> 11.
   <212> PRT
 5 <213> Künstliche Sequenz
   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
   Mimikry-Peptide gegen TF
   <400> 78
  Cys Asp Gly Leu Leu Pro Ile Trp Ala Cys
    1 5 10
20
   <210> 79
  <211> 11
  <212> PRT
   <213> Künstliche Séguenz
   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
    Mimikry-Peptide gegen TF
   <400> 79
   Cys Ala Gly Glu Phe Val Pro Val Trp Ala Cys'
   1 5 10
40
   <210> 80
  <211> 11
45 <212> PRT
   <213> Künstliche Sequenz
  <220>
  <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      Mimikry-Peptide gegen TF
55 . <400> 80
   Cys Asp Leu Gly Leu Lys Pro Ala Trp Leu Cys
   1 5 10
  <210> 81
  <211> 13
  . <212> PRT
  <213> Kûnstliche Sequenz
```



<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen TF	
<400> 81	
Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Val Pro Gln Cys	
1	1
•	1.
<210× 62	
<211> 13	
<212>_PRT	
<213> Künstliche Sequenz	21
•	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	2:
Mimikry-Peptide gegen TF	<u>-</u> -
<400> E2	
Cys Asp Ala Gly Cys Asn Phe Phe Cys Pro Trp Arg Cys	30
1 5 10	
•	33
•	3.
<210> 83	
<211> 13	
<212> PRT	40
<213> Kůnstliche Sequenz	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	43
Mimikry-Peptide gegen TF	45
Mimikry-Peptide gegen TF	45
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63	43
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys	
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63	
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys	
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys	
Mimikry-Peptide gegen TF <400> E3 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10	56
Mimikry-Peptide gegen TF <400> E3 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10 <210> 64	56
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10 <210> 64 <211> 7	56
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10 <210> 64 <211> 7 <212> PRT	56
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10 <210> 64 <211> 7	56
Mimikry-Peptide gegen TF <400> 63 Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys 1 5 10 <210> 64 <211> 7 <212> PRT	56

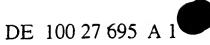
Mimikry-Peptide gegen TF

```
<400> 84
   'Val Trp Trp Trp Gln Trp Ser
   1 5
  . .
10
   <210> 85
  <211> 7
  <212> PRT
   <213> Künstliché Sequenz
     <220>___
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
     Mimikry-Peptide gegen TF
  <400> 85
  Met Trp Arg Pro Phe Trp Leu
 1 5
30 ·
  <210> 86
 <211> 7
  <212> PRT
   <213> Künstliche Sequenz
40
  <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      Mimikry-Peptide gegen TF
   <400> .86
  Pro Pro Trp Val Xaa His Leu
  <210> B7
   <211> 7
   <212> PRT
   <213> Kunstliche Sequenz
   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
    Mimikry-Peptide gegen TF
   <400> 87-
```



Leu Ile Pro Gln Trp Ile Val

5



<210> 88	
<211> 9	1
<212> PRT	
<213> Kunstliche Sequenz	
· •	1.
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	•
Mimikry-Peptide gegen TF	
	3
<400> 88	•
Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys	
·· 1	2
	_
<210> 89	3
<211> 9	
<212> PRT <213> Künstliche Sequenz	
2213> KMISCITCHE Sequenz	3.
<220>	
<223> Beschreibung der kûnstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen TF	
	· .
<400> 89	
Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys	
1 5	4
	5
<210> 90	· ·
<211> 12	
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	5

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF

Cys Pro Ser Val Trp Met Leu Asp Leu Gly Pro Cys
1 5 10

60

65

<210> 91 <211> 9 5 <212> PRT <213> Künstliche Sequenz <223> Beschreibung.der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF 15 <400> 91 Cys His Gly Gly Leu Thr Pro Leu Cys. . 5 <210> 92 <211> 9 <212> PRT <213> Künstliche Sequenz . . 30 <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF <400> 92 Cys Gly Pro Met Met Leu Trp His Trp 1 5 40 .<210> 93 <211> 12 <212> PRT <213> Künstliche Sequenz <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF , J. . 55 Cys Thr Arg His Ile His Trp Gly Asn Ala His Trp <210> 94



DE	100 27	695	A	1	

<211> 9	
<212> PRT	
<pre><213> Kûnstliche Sequenz</pre>	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
Mimikry-Peptide gegen TF	10
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
<400> 94	
Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Trp	1
1 5	13
	20
<210> 95	
<211> 11	
<212> PRT	
<213> Kůnstliche Sěguenz	25
(213) Kunstitene seguenz	
<220>	
<223> Beschreibung der kunstlichen Sequenz:	36
Mimikry-Peptide gegen TF	
Manaray repeace gegen	
<400> 95	
Cys Phe Arg Gly Gly Pro Trp Trp Ser Leu Cys	35
1 5 10	
	41
· ·	40
<210> 96	
<211> 11	
<212> PRT	45
<213> Kunstliche Sequenz	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	50
Mimikry-Peptide gegen TF	
<400> 96	55
Cys Ala Val Arg Thr Trp Val Ile Ser Glu Cys	
1 5 10	
•	
	66

Patentansprüche

Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene, gekennzeichnet durch

 eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragmentes oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch imitiert, wobei das Epitop ganz oder teilweise konformationsabhängig ist und eine immunogene Struktur aufweist, welche nicht durch eine einfache Aufeinanderfolge von Aminosäuren der Primärsequenz des Antigens sondern



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 27 695 A 1



durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert ist, und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder

- b. durch einen Antikörper, ein Antikörperfragment oder ein Peptid, die das konformationsabhängige Antigen immunologisch imitieren, oder
- c. durch eine Kombination der Stoffe aus a und b.
- 2. Vakzine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die immunogenen Strukturen durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert sind, die beispielsweise durch die Interaktion von Aminosäuren zustande kommen, welche in der Primärsequenz des Antigens nicht benachbart sind, oder durch Ausbildung einer Sekundär- oder höheren Strukturordnung aufgrund einer Interaktion von Aminosäuren aus Proteinen eines Proteinkomplexes oder durch die Modifikation der Primärstrukturen, beispielsweise durch Glykosylierung oder Phosphorylierung, bedingt sind.
- 3. Vakzine gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gekennzeichnet durch a. eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragmentes oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch intitiert, wobei es sich bei dem Antigen um Substanzen handelt, deren relevanten Epitope zwar keine Protein- oder Peptidepitope sind, jedoch immunogene Strukturen aufweisen und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder b. durch einen Antikörper, ein Antikörpertragment oder ein Peptid, die das Antigen, das kein oder nicht auschließlich ein Protein oder Peptid ist, immunologisch imitieren, oder
- durch eine Kombination der Stoffe aus a und h.
 Vakzine nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß immunogene Strukturen der relevanten Epitope vorzugsweise Glykostrukturen, kombinierte Kohlenhydrat-Proteinepitope, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen darstellen.
- 5. Vakzine nach einem der Auspruche 1 bis 4. dadaren gekennzeichnet, daß die Peptide linear oder zirkulär, beispielsweise durch Einfügung von Cysteinen an geeigneten Stellen, vorliegen.
- 6. Verwendung einer Vakzine nach Anspruch 1 bis 5 zur Immunisierung mittels DNA und/oder den das Antigen immunologisch imitierenden Antikorpern. Antikorpertragmenten (antiidiotypische Ak) oder Peptiden (Mimikry-Peptide).
- 7. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6. gekennzeichnet durch als Vakzine geeignete Formulierungen dieser Proteinstrukturen entweder durch Gabe der sie kodierenden DNA gemäß 1a oder 3a. oder durch Gabe der Strukturen alleine, wie Peptide, inverse Peptide oder retroinverse Peptide, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, wie Keyhole limpet hemocyanin (KLJI), in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfäche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer Viren oder attenuierter biologischer Träger oder durch Beladung dendritischer Zellen nach an sich bekannten Verfahren, jeweils gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Adjuvantien oder immunstimulatorischen Molekülen wie Cytokinen, die auch in Form einer sie kodierenden DNA verabreicht werden können.
- 8. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6 und 7. gekennzeichnet durch eine Kombination der DNA und der Protein-Strukturen in einer geeigneten Formulierung.
- 9. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1, 2, 5, 6, 7 oder 8 gegen tumorassoziierte konformationsabhängige Antigene.
- 10. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen tumorassoziierte Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.
- 11. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1.2.5.6, 7 oder 8 gegen konformationsabhängige Antigene von Erregern infektiöser Erkrankungen, wie Prionen, Viren, Bakterien, Parasiten.
 - 12. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen Antigene von Erregern insektiöser Erkrankungen, wie Prionen. Viren. Bakterien. Parasiten. die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.
 - 13. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1 bis 8 gegen weitere infektiöse oder nichtinfektiöse Erkrankungen auf dem medizinischen und veterinärmedizinischen Gebiet.
 - 14. Verfahren zur Herstellung einer Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1.2 oder 5 auf der Basis immunologisch imitierender Strukturen in Form antiidiotypischer Antikörper, antiidiotypischer Antikörper, antiidiotypischer Antikörperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man:
 - a. mit der Hybridomtechnik monoklonale Antikörper (Ab1) gegen konformationsabhängige Antigene nach Anspruch 1 und antiidiotypische Antikörper (Ab2 vom Typ b), die das Antigen nach Anspruch 1 oder 2 immunologisch imitieren,
 - b. aus genomischen, Ilybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikorper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ah1) gegen konformationsabhängige Antigene oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante antiidiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren.
 - c. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribesomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren.



d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren,

e. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das Zielantigen spezifisch erkennen. lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1,2 oder 5 immunologisch imitieren.

hersiellt hzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-e oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung. Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide, oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 1 nach an sich bekannten Verfahren erzeugt.

15. Verführen zur Herstellung von Vakzinen gegen Antigene gemäß einem der Ansprüche 3, 4 oder 5 auf der Basis immunologisch innitierender Strukturen in Form antiidiotypischer Antikorperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man:

a. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribesomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ab1) gegen Antigene, die primär keine Proteine oder Peptide sind, oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsahhungige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante antiidiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren.

b. aus genomischen. Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribesomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen, beispielsweise von Lektinen, Rezeptoren, Peptiden, die das Zielamigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das Zielamigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren,

c. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der Antikörper (Ab1) gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, nach Anspruch 3 und 4, binden und somit das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren.

d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hille von Substanzen, beispielsweise Lektine, Rezeptoren, Peptide, die das Zielantigen spezifisch erkennen, lineure oder zirkuläre Peptide, die das Zielantigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren.

herstellt hzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-d oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung. Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide,
oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 3 nach an sich bekannten Verfahren
erzeugt.

16. Verlahren nach Anspruch 14 oder 15. dadurch gekennzeichnet, daß man Vakzinen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 herstellt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 16. dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen das immundominante Epitop (PDTR) des MUC1 herstellt, dessen für die Immunogenität wichtige Konformation beispielsweise durch die Glykosylierung des Thr im Epitop PDTR herausgebildet wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16. dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen die tumorassoziierten Glykostrukturen Core-1 Struktur (GalNAcβ1-3-GalNAcα1). Tn oder Sialyl-Tn herstellt.

19. Humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 1 bis 31, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 20. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 19 kodieren.

21. Aminosäurensequenzen von Mimikry-Pepuiden gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 32 bis 47. sowie davon abgeleitete Peptidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

22. DNA Sequenzen, die die Aminosäurensequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 21 kodieren.

23. Antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

24. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 23 kodieren.

25. Aminosäurensequenzen von Mimikry-Pepiiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den Sequenzen Nr. 71 his 96, sowie davon ahgeleitete Pepiidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

26. DNA Sequenzen, die die Aminosäurensequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 25 kodieren.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

65



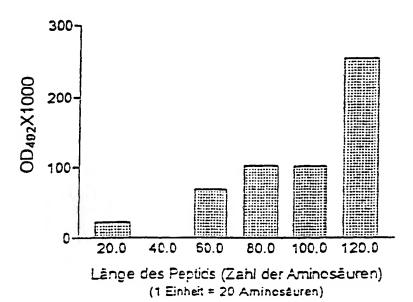
- Leerseite -





DE 100 27 695 A1 C 07 K 16/00 19. April 2001

Abb. 1a: Bindung des mAk A76-A/C7 an synthetische MUC1-Peptide verschiedener Länge



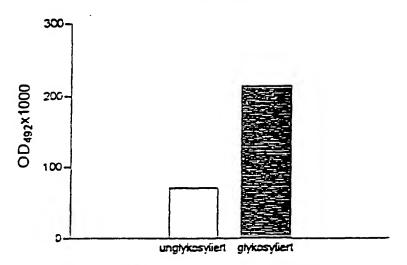
102 016/50





DE 100 27 695 A1 C 07 K 16/00 19. April 2001

Abb. 1b: Bindung des mAk A76-A/C7 an das synthetische MUC1-Peptid #585 (30 Aminosäuren)

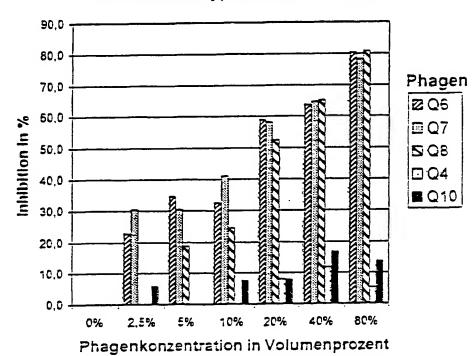


C-Glykosylierung mit GalNAc am T im PDTRP-Motiv





Abb.1c: Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das MUC1-Glykopeptid durch antiidiotypische scFv-Phagen

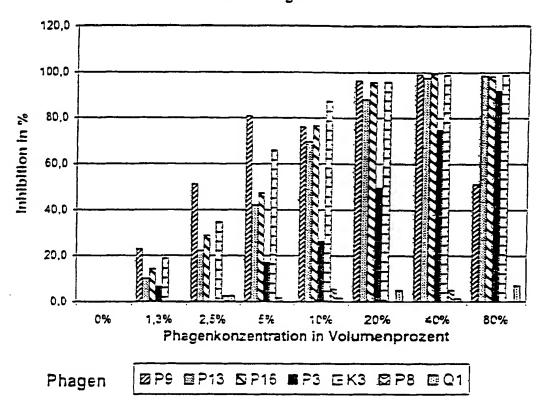






DE 100 27 695 A1 C 07 K 16/00 19. April 2001

Abb.2 Inhibition der A78-G/A7 Bindung an Asialoglykophorin durch antiidiotypische scFv-Phagen



This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ other:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.